

Aus der I. Universitäts-Hautklinik in Wien (Vorstand: Prof. Dr. J. Tappeiner),
Österreich.

ERGEBNISSE WEITERER UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HISTAMINOPHYLAKTISCHE WIRKUNG MENSCHLICHEN SERUMS

Von

P. WODNIANSKY & K. LECHNER

Das Phänomen der sogenannten Histaminophylaxie des Serums wurde vor etwa 20 Jahren von *R. Benda & Urquia* (4, 5, 6) beschrieben. Diese französischen Autoren wiesen darauf hin, dass Meerschweinchen, denen 0,1, 0,2, 1,0 oder 2,0 ml Serum gesunder Menschen s.c. verabreicht worden war, die Applikation sonst letaler Histamindosen überlebten; die Schutzwirkung trat schon am 1., aber auch am 7., 14., 21. und 30. Tag nach der Vorbehandlung in Erscheinung; bei intraossärer, das heisst indirekt intravenöser Verabreichung des Histamins ertrugen alle Tiere die einfache, 28 von 100 die doppelte und 13 von 100 die dreifache letale Dosis; im Inhalationsversuch mit Histamin zeigten sich sogar nach einer Beatmungsdauer, die den Zeitpunkt des Schockesintrittes bei unvorbehandelten Meerschweinchen um das 23-bzw. 33-fache übertraf, keine toxischen Reaktionen. In weiteren Untersuchungen (2) wurde festgestellt, dass diese histaminophylaktische Wirkung des Serums bei Allergikern und bei Personen mit familiärer allergischer Belastung nur in verringertem Masse oder gar nicht nachzuweisen ist.

Die unterschiedliche histaminophylaktische Aktivität wurde mit dem Vorhandensein oder Fehlen des von *Parrot, Urquia* und *Laborde* entdeckten (9, 11, 12) histaminopektischen Eiweissprinzips in Zusammenhang gebracht, und ein aktiver

Immunisierungsvorgang gegen Histamin in Erwägung gezogen (7, 10): Die s.c. Applikation des Histaminopexie-Histamin-Komplexes, der im Serum gesunder Individuen in natürlicher Weise vorhanden ist, soll zur Produktion von Antikörpern führen, die auch mit Histamin allein nach Art eines Haptens reagieren und dadurch eine Inaktivierung dieser Substanz bewirken. Gegen diese Hypothese spricht allerdings die experimentelle Tatsache, dass die Histaminophylaxie bereits wenige Stunden nach der Serumapplikation in Erscheinung tritt, d.h. also nach einem Zeitraum, der für die Entwicklung einer aktiven Sensibilisierung unzureichend ist (1, 6).

Eine andere Theorie wurde von *Scheiffarth* und Mitarb. (13) diskutiert, die auf Grund ihrer Untersuchungen eine direkte spezifische pharmakologische Wirkung des Histamin-Gammaglobulin-Komplexes durch Blockierung von Schockgiftrezeptoren als Ursache der Histaminophylaxie in Erwägung zogen.

Im Hinblick auf die therapeutischen Schlussfolgerungen, die aus dem Phänomen der Antihistaminschutzwirkung für die Kausaltherapie allergischer Erkrankungen gezogen wurden und unter Verwendung entsprechender Gammaglobulin-Histamin-Gemische Eingang in die Praxis gefunden haben (3, 7, 8, 14, 15) schienen weitere Untersuchungen zur Überprüfung der bisherigen Ergebnisse und zur Abklärung des möglichen Wirkungsmechanismus von Interesse.

Zu diesem Zweck führten wir bei entsprechend vorbehandelten Meerschweinchen und bei Vergleichstieren DL-50-Bestimmungen für Histamin intraperitoneal (i.p.) durch. Wir wählten dieses kostspielige Verfahren, weil die Ermittlung der DL-50 i.p. als eine der zuverlässigsten Methoden für Toxizitätsbestimmungen gilt.

METHODIK

Die Versuche wurden in 6 Serien zu verschiedenen Zeitpunkten vorgenommen. Das Tiermaterial stammte zum grössten Teil aus der eigenen Zucht und wies eine dementsprechende Homogenität auf. Es kamen Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 230 und 390 g zur Verwendung. 520 männliche und weibliche

Tiere wurden gleichmässig in 26 Gruppen zu je 20 Stück aufgeteilt. Die einzelnen Gruppen wurden in folgender Weise vorbereitet:

a) Gruppe I–XIV: Einmalige Vorbehandlung mit jeweils einer s.c. Injektion von 2 ml Normalserum. Jede Gruppe erhielt das Serum einer anderen Person; es handelte sich durchwegs um gesunde Männer im Alter zwischen 18 und 25 Jahren, mit voll ausgeprägtem histaminopektischem Vermögen von 30 Prozent und einer allergiefreien Familien- und Eigen-Anamnese.

b) Gruppe XV & XVI: Einmalige Vorbehandlung mit jeweils 2 ml Allergikerserum mit fehlendem histaminopektischem Vermögen von 0 Prozent.

c) Gruppe XVII & XVIII: Einmalige Vorbehandlung mit jeweils 2 ml Humangammaglobulin ohne Glycocol.

d) Gruppe XIX–XXVI: Kontrollen.

Die Bestimmungen der DL-50 wurden in verschiedenen Abständen nach der Vorbehandlung durchgeführt:

Von den Gruppen I–XIV:	am 4. Tag 1 Gruppe
	am 5. Tag 2 Gruppen
	am 6. Tag 4 Gruppen
	am 18. Tag 2 Gruppen
	am 24. Tag 2 Gruppen
	am 28. Tag 2 Gruppen
	am 46. Tag 1 Gruppe
Von den Gruppen XV & XVI:	am 5. & 6. Tag je 1 Gruppe
Von den Gruppen XVII & XVIII:	am 5. & 6. Tag je 1 Gruppe

Bei jeder Versuchsserie wurde gleichzeitig eine Kontrollgruppe unpräparierter Tiere mitausgewertet. Die Inkongruenz der Zahl der Kontrollgruppen ergibt sich durch das vielfache Überlappen der Auswertungstermine.

Für die Bestimmung der DL-50 wurde Histamindichlorid verwendet. Die Angaben der Histaminmengen im Text beziehen sich jedoch auf die freien Verbindungen. Die Applikation erfolgte intraperitoneal. 10 Meerschweinchen erhielten eine höhere Dosis, bei der mit einer Letalität von 60–90 Prozent, die restlichen Tiere der Gruppe eine niedrigere Dosis, bei der mit einer Letalität von 20–40 Prozent zu rechnen war.

ERGEBNISSE

Bei den 8 Kontrollgruppen lag die DL-50 zwischen 4,4 und 8,0 mg/kg Meerschweinchen. Es ergibt sich ein Mittelwert von 6,6 mg/kg. Im Hinblick auf das biologische Verfahren können die Resultate als ausserordentlich konstat betrachtet werden.

Bei den Gruppen I–XIV, d.h. also bei den mit Normal-

serum (voll ausgeprägtes histaminopektisches Vermögen von 30 Prozent) vorbehandelten Tieren konnte nur in einer einzigen Gruppe, die am 6. Tag nach der Seruminjektion ausgewertet wurde, eine Erhöhung der DL-50 auf 17,5 mg/kg, d.h. also auf das nahezu Dreifache des Kontroll-Mittelwertes nachgewiesen werden. Die Ergebnisse in den übrigen Gruppen lagen zwischen 4,2 und 8,2 mg/kg (Mittelwert 5,5 mg/kg) und entsprachen somit den Kontrollen, unabhängig davon, ob die Bestimmung der DL-50 am 4., 5., 6. oder auch am 18., 24., 28. bzw. 46. Tag nach der Vorbehandlung erfolgte.

In gleicher Weise trat bei den mit Allergikerserum und reinem Humangammaglobulin vorbehandelten Gruppen XV–XVIII keine Erhöhung der DL-50 im Vergleich zu den Kontrollen in Erscheinung.

DISKUSSION DER RESULTATE

Als grundlegende Voraussetzung für die Diskussion dieser Ergebnisse sei hervorgehoben, dass unsere Studien unter Versuchsbedingungen durchgeführt wurden, die von den bisher benützten Verfahren zur Überprüfung der Histaminophylaxie etwas abweichen. Die Bestimmung der DL-50 für Histamin i.p. erscheint in diesem Zusammenhang neuartig, da die früheren Experimente entweder mit der Inhalationsmethode oder unter Ermittlung der minimalen tödlichen Dosis bei intra-össärer Applikation vorgenommen wurden. Wir glauben aber, dass man die Resultate trotzdem vergleichen kann, da dem Phänomen der Histaminophylaxie bei allen Versuchen der gleiche Wirkungsmechanismus zugrunde liegen muss und eine Abhängigkeit vom gewählten Überprüfungsverfahren nicht ohne weiteres plausibel erscheint.

Aus unseren Ergebnissen dürften folgende Schlussfolgerungen berechtigt sein:

1) Die DL-50 für Histamin i.p. liegt bei unvorbehandelten Meerschweinchen um 6,63 mg/kg. Das Ergebnis kann mit einer für biologische Verfahren geringen Streuung regelmässig reproduziert werden.

2) Die einmalige Applikation von Serum mit normal ausgeprägtem histaminopektischem Vermögen von 30 Prozent führt – wenn überhaupt – so nur gelegentlich zur Erhöhung der Histamintoleranz. Die Phänomene der Histaminopexie und der Histaminophylaxie verhalten sich keinesfalls regelmässig kongruent, etwa in dem Sinne, dass aus dem Vorhandensein eines histaminopektischen Vermögens auf eine histaminophylaktische Aktivität geschlossen werden könnte. Unter jenen 14 Gruppen, die entsprechend vorbehandelt worden waren, wobei für jedes Tierkontingent das Serum einer anderen Person mit voll ausgeprägter Histaminopexie zur Anwendung kam, fand sich nur eine einzige Gruppe, bei der die DL-50 am 6. Tag nach der Präparation auf das Dreifache erhöht war. Wenn man dieses Resultat überhaupt mit dem von Benda beschriebenen Phänomenen in Verbindung bringen und nicht dem Zufall unterstellen will, so müsste man folgern, dass nur einzelne Sera mit voll ausgeprägtem histaminopektischem Vermögen dazu befähigt sind eine Histaminophylaxie hervorzurufen. Das Ergebnis könnte in diesem Sinne mit den späteren Angaben Benda's in Einklang gebracht werden, nach denen die voll ausgeprägte Histaminophylaxie nur bei 8–10 Prozent gesunder Menschen festzustellen und daher wesentlich seltener nachzuweisen ist als das histaminopektische Vermögen. Allerdings lässt die Diskrepanz in der Häufigkeit beider Phänomene einen Zusammenhang zwischen Histaminopexie und Histaminophylaxie durchaus zweifelhaft erscheinen. Im Hinblick auf die Resultate von Scheiffarth und Mitarb. wäre bei den Langzeitversuchen auch die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, dass eine bereits aufgetretene Histaminophylaxie nach einiger Zeit wieder verloren geht.

3) Auch nach Vorbehandlung mit Serum, in welchem das histaminopektische Vermögen fehlt, und mit Humangammaglobulin ohne Histamin trat erwartungsgemäss keine Erhöhung der DL-50 ein.

4) Unter Anwendung des varianzanalytischen Prüfverfahrens lassen sich im Hinblick auf die festgestellten DL-50-Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Grup-

penkontingenten a, b, c & d (Vorbehandlung Normalserum, Allergikerserum, Humangammaglobulin, Kontrollen) verifizieren ($p = 0,05$).

ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend wäre zu sagen, dass wir bei Meerschweinchen, die eine Vorbehandlung mit Serum von 14 verschiedenen Personen, bei denen das histaminopektische Vermögen voll ausgeprägt war, erhalten hatten, lediglich in einem einzigen Falle eine signifikante Erhöhung der DL-50 für Histamin i.p. am 6. Tag nach der Serumapplikation nachweisen konnten. Will man von der Möglichkeit absehen, dass dieses Resultat durch einem Zufall bedingt ist – (hier könnte nur eine Fortsetzung der Untersuchungen endgültigen Aufschluss geben, auf die wir jedoch wegen des ausserordentlichen Aufwandes verzichten mussten) – so wäre das Ergebnis mit den späteren Befunden und theoretischen Schlussfolgerungen Benda's in Einklang zu bringen, nach denen die histaminophylaktische Aktivität des Serums nur bei 8–10 Prozent gesunder Menschen ausgeprägt ist. Im Gegensatz hierzu wäre der vermutete Zusammenhang zwischen den Phänomenen der Histaminopexie und der Histaminophylaxie auf Grund unserer Resultate abzulehnen.

LITERATUR

1. Benda, R.: Les sérums protecteurs antihistaminiques. Application au traitement de l'asthme et autres syndromes dits allergiques. *Presse méd.* 66, 455, 1958.
2. Benda, R. & Franckel, F.: Le test de protection, critère biologique de l'asthme et des divers syndromes dits allergiques. *Sem. Hôp. de Paris* 33, 2687, 1957.
3. Benda, R., Miravet, L. F. & Gartenlaub, G.: Contrôle par le test de protection des résultats thérapeutiques obtenues dans 100 cas d'asthme de formes variées. *Presse méd.* 64, 2237, 1956.
4. Benda, R. & Urquia, D. A.: Action antihistaminique du sérum humain ou animal chez le Cobaye. *Congrès français de Médecine XXVI^e session*, 1947.
5. Benda, R. & Urquia, D. A.: Rôle de l'histamine dans l'action antihistaminique du sérum humain ou animal chez le Cobaye. *C.R. de la Soc. de biol.* 142, 1507, 1948.

6. Benda, R., Urquia, D. A. & Justin-Besançon, L.: Action antihistaminique du sérum humain ou animal chez le Cobaye. C.R. de la Soc. de biol. 142, 167, 1948.
7. Parrot, J. L.: Histaminolyse et Histaminopéxie in Actualités Pharmacologiques, XI^e série, p. 233, Masson & Cie., Paris 1958.
8. Parrot, J. L. & Laborde, C.: Études sur le terrain allergique. Essai de traitement par le sérum humain normal. Presse méd. 64, 1765, 1956.
9. Parrot, J. L. & Laborde, C.: Le pouvoir histaminopéxique sanguin. Son absence chez les sujets allergiques. Presse méd. 61, 1268, 1953.
10. Parrot, J. L. & Laborde, C.: Le pouvoir histaminopéxique du sérum sanguin. Ses modifications à la suite d'une injection du sérum humain normal ou d'une azoprotéine d'histamine. J. de Physiol. 46, 492, 1954.
11. Parrot, J. L., Urquia, D. A.: & Laborde, C.: Action du sérum humain provenant des sujets normaux et asthmatiques sur l'activité biologique de l'histamine. C.R. Soc. de Biol. 145, 885, 1951.
12. Parrot, J. L., Urquia, D. A. & Laborde, C.: Captation de l'histamine par le sérum humain normal. Defaut de captation par le sérum asthmatique. C.R. Soc. de Biol. 145, 1045, 1951.
13. Scheiffarth, F., Zicka, L., Schott, G., Schmid, E. & Alms, U.: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus eines Histamin-Globulinkomplexes am Meerschweinchen. Arzneimittelforschung 11, 595, 1961.
14. Wodniansky, P.: in Vorbereitung.
15. Wodniansky, P. & Tirscheck, H.: Die Bedeutung der Histaminopexie in der dermatologischen Forschung. Auswertungsergebnisse bei verschiedenen Dermatosen, Erbllichkeit, Homoio serumtherapie.

Anschrift der Autoren:
 Dr. Peter Wodniansky und
 Dr. Klaus Lechner,
 I. Univ.-Hautklinik,
 Alserstrasse 4,
 1090 Wien IX.
 Österreich.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.