

# ÜBER DIE ROLLE DES HISTAMINS IM ZUSTANDEKOMMEN DES SEKUNDÄREN TRAUMATISCHEN SCHOCKS WEISSER RATTEN.

VON TIHAMÉR CSÁKY u. GYULA MAGYARY-KOSSA.

Aus dem Physiologischen Institut der Péter-Pázmány-Universität Budapest und dem Ungarischen Biologischen Forschungsinstitut Tihany am Balaton.

Mit 2 Tabellen im Text.

(Eingegangen am 4. März 1944)

In unserer vorgehenden Arbeit machten wir mit der Methode bekannt, die es erlaubt, auch bei Ratten einen traumatischen Schock hervorzubringen. Dies geschieht durch Behandlung der hinteren Gliedmasse des Tieres mit flüssiger Luft. Ein Teil der Tiere geht dabei zufolge des Schocks zugrunde. Schalteten wir die gefrorene Extremität durch Unterbindung aus dem Kreislauf aus, dann waren die Schocksymptome milder, unterblieben eventuell, und die Tiere verendeten nicht. Wir sahen also auch bei der Ratte unter Beweis gestellt, dass der sekundäre traumatische Schock nicht auf dem Wege des Nervensystems, sondern dem des Kreislaufs humoral zustande kommt.

Die Untersucher, die auf Grund ihrer Versuchsergebnisse an anderen Tierarten und am Menschen Anhänger der humoralen Auffassung sind, erklären die Entstehung des sekundären Verletzungsschocks auf zweierlei Art. Quenu (1918), Cannon u. Bayliss (1919) Dale, Laidlow u. Richards (1919) sowie die übrigen Mitglieder der englisch-amerikanischen Schockkommission sind der Ansicht, der sekundäre Schock sei eine traumatische Toxämie. An der Läsionsstelle sammelten sich in den zerstörten Geweben Giftstoffe an, die in den Kreislauf geraten und den ganzen Organismus vergiften. Demgegenüber gelang es Smith (1928) nicht, mittels aus der Extremität schockbehafteter Tiere genommenen Blutes in anderen Tieren einen Schock auszulösen.

Blalock (1930 u. 1939) sowie Feldberg u. Mitarbeiter (1937)

\* Die Arbeit wurde im Jahre 1943 fertiggestellt, konnte aber wegen der Kriegsverhältnisse nicht veröffentlicht werden.

vertreten die Ansicht, unmittelbare Ursache der Entstehung des sekundären Schocks sei das an der Verletzungsstelle auftretende Ödem. Nach dieser Auffassung werden die Blutgefässe in den lädierten Geweben in hohem Masse durchlässig, wodurch sich das Blut eindickt, das Schlagvolumen geringer wird und demzufolge Kreislaufkollaps zustande kommt.

Natürlich bemühten sich die Anhänger der traumatischen Toxämietheorie um die Aufklärung der chemischen Natur des oder der toxischen Stoffe. Nachdem Dale, Laidlow u. Richards (1919) auf die Ähnlichkeit hinwiesen, die zwischen den Symptomen des traumatischen Schocks und des auf Gefässeinspritzung von Histamin eintretenden Schocks besteht, glaubte Bayliss (1919) Histamin oder eine verwandte Verbindung sei der in Frage kommende toxische Stoff. Diese Auffassung schien auch von den Beobachtungen gestützt zu werden, dass u. a. Äthernarkose die Symptome sowohl des Histamin- wie des traumatischen Schocks schwerer gestaltet. (Dale 1919).

Eines der stärksten Argumente der Histamintheorie war indessen unzweifelhaft die Beobachtung, dass es nicht möglich ist bei gegenüber Histamin ausserordentlich resistenten weissen Ratten einen Schock durch mechanische Läsion der Gliedmassen zu bewirken (Voegtlin u. Dyer 1927). Wird der Ratte die Nebenniere extirpiert, dann hört ihr Widerstandsvermögen gegenüber Histamin auf, und sie wird zugleich empfänglich für Schock (Crivellari, 1927, Weiser u. Knott 1939).

Bei Ratten, die nach in unserer vorhergehenden Arbeit beschriebenen Gefriermethode behandelt wurden, fanden wir ebenso die Symptome des traumatischen Schocks wie sie bei irgendwelchen anderen histaminempfindlichen Tieren auffindbar sind, dies trotz der grossen Resistenz der Ratte gegenüber Histamin. Dieses Ergebnis eröffnet bezüglich der Natur des Schockstoffes mehrerlei neue, interessante Möglichkeiten. Es ist anzunehmen, dass der toxische Stoff nicht Histamin, sondern ein anderes Gift sei, gegenüber dem die Ratte eine grössere Empfindlichkeit als gegenüber Histamin besitzt. Im Versuche Voegtlin u. Dyer's mochte dieser Stoff zufolge einfacher mechanischer Läsion in solch geringer Konzentration sich an der Verletzungsstelle angesammelt haben und in den Kreislauf geraten sein, dass er einen Schock nicht auslöste. Dagegen verursachte unsere stärkere Läsion das Freiwerden so viel solchen Stoffes, dass ein Schock bereits eintreten konnte. Die andere Möglichkeit bestünde darin, dass der Schockstoff auch bei der Ratte Histamin ist. Dann wurde im Versuche Voegtlin u. Dyer's

zufolge des mechanischen Traumas wohl eine ausreichende Menge Histamin aus den verletzten Geweben frei, doch fielen die gegenüber Histamin unempfindlichen Tiere nicht in Schock, wogegen in unsren Versuchen zufolge weitgehender Gewebssläsion so viel Histamin auftrat, dass die Ratte getötet wurde.

Zur Bereinigung des Problems boten sich untenstehende Versuche von selbst an. Unsere Fragestellung war: 1. Welche Menge Histamin ist erforderlich, damit es intramuskulär gegeben, gewissermassen in Nachahmung der vom lädierten Gebiet angenommenen Resorption, das Tier töte? 2. Wieviel Histamin ist nachweisbar in den Organen der durch die kleinste letale Histamingabe und traumatischen Schock getöteten Ratten im Vergleich mit normalen Rattenorganen? Antworten auf diese Fragen würden zugleich als Aufklärung dienen, ob traumatischer Schock bei der Ratte als Histaminvergiftung anzusehen sei.

#### VERSUCHE.

Im ersten Teil unserer Versuche bemühten wir uns die kleinste Histamingabe festzustellen, die intramuskulär gegeben bestimmt 50% der Ratten tötet. Die Titration führten wir an gesunden, 130—200 g schweren weissen männlichen Ratten durch. Das Histamin spritzten wir in der Form seines Dichlorhydrates in 10%iger Lösung in die Muskulatur beider hinteren Gliedmassen ein.

Tab I.

Bestimmung der minimalen letalen Dosis (MLD) von Histamin bei intramuskulärer Injektion in weissen Ratten.

Histaminbase eingespritzt mg/g Körpergewicht.	Zahl der be- handelten Tiere	Gestorben
0.8	6	0
1.0	6	0
1.2	6	0
1.5	6	0
1.8	6	1
2.0	6	1
2.5	6	2
3.0	6	4

In Tab. I sind die behandelten Tiere eingetragen, die auf Injektion

der einzelnen Histamingaben hin in den ersten 10 Stunden zugrunde gingen. Wie ersichtlich, verendete von 1500 mg Histaminbase pro Körpergewichtskilogramm keine der behandelten Ratten. Von Gaben von 1500—2500 mg/kg. gingen von 6 behandelten Tieren je 1 bzw. 2 zugrunde, und erst eine Dosis von 3000 mg/kg bewirkte Exitus von mehr als der Hälfte der Ratten. Die geringste tödliche Dosis von Histamin intramuskulär gegeben liegt für weisse Ratten demnach bei 2500—3000 mg/kg.

Im Folgenden bemühten wir uns um den Nachweis von Histamin im Organismus intakter, schockbehafteter und mit Histamin vergifteter Ratten. Den Schock brachten wir nach der in unserer vorgehenden Arbeit veröffentlichten Methode durch Gefrieren beider hinterer Extremitäten zustande. Von Histamin aber spritzten wir in Form seines Dichlorhydrates 3000 mg/kg in die Muskulatur der hinteren Gliedmassen ein. Die Organe der schockbehafteten bzw. histaminvergifteten Ratten arbeiteten wir sofort nach dem Verenden auf. Von schockbehafteten Ratten töteten wir mehrere bereits unmittelbar vor dem Exitus. Die intakten Ratten köpften wir nach Genickschlag und liessen sie verbluten.

1—3 g Organ verrieben wir gründlichst mit Quarzsand und bewahrten sie 7—10 Tage in einer 10%igen Lösung von Trichloressigsäure auf. Der Trichloressigsäureextrakt wurde filtriert und der Organbrei auf dem Filter mit je 5 ccm Trichloressigsäurelösung gewaschen. Auszug und Waschflüssigkeit wurden vereinigt und im weiteren nach Barsoum u. Gaddum (1935) bzw. Code u. McDonald (1937) behandelt.

Die histaminartige Wirkung der Auszüge massen wir am Katzenblutdruck. Obgleich uns bekannt ist, dass sich an einem einzigen biologischen Objekt nicht die Genauigkeit der Bestimmung erzielen lässt wie gleichzeitig an mehreren, begnügten wir uns dennoch lediglich mit dem Katzenblutdruck, denn wir behabsichtigten nicht den absoluten Histamingehalt der Organe zu messen, sondern nur darüber Aufschluss zu erhalten, ob die Histaminwirkung des aus Organen schockbehafteter Tiere gewonnenen Auszuges dem Organextrakte normaler oder histaminvergifteter Ratten näher steht.

Die Katzen schläfernten wir mittels Aether-Chloralose ein. Einem Teil derselben gaben wir auch 1 mg/kg Atropin, unterliessen dies jedoch später, als wir fanden, dass die einzelnen Auszüge am gleichen Tiere gleiche Blutruksenkung vor und nach Atropingabe bewirken. Den Blutdruck massen wir in der Carotis und gaben die Auszüge sowie die His-

taminlösungen bekannter Konzentration in Mengen von 0.2 ccm in die V. femoralis. Bei der Titration verfahren wir auf die Weise, dass wir zunächst eine den Wirkungen von 0.1, 0.5, 1.0 und 5.0  $\gamma$  Histamin entsprechende asymptotische Konzentrationswirkungskurve aufnahmen und mit dieser die Blutdrucksenkungswirkung der zu untersuchenden Lösungen verglichen. Zwischen die Einspritzungen wurden Pausen von genau 3 Minuten eingelegt (Burn 1928).

Wir drückten die Ergebnisse in Mengen von Histaminbase aus (Tabelle II). Wiederholt betont sei, dass die Tabellenzahlen nicht absolute Histaminmengen darstellen, sondern lediglich dem Vergleiche dienen. Bezüglich des genaueren Histamingehaltes von Rattenorganen haben Martin u. Valenta (1939) Untersuchungen durchgeführt. Sie bestimmten das Histamin auf Grund zweierlei biologischer Methoden. Unsere in normalen Rattenorganen gefundenen Werte weichen nicht wesentlich von denen dieser Verfasser ab.

TABELLE II.

Histamingehalt der Organe normaler, mit Schock behafteter und histaminvergifteter Ratten. (Werte bei Katzenblutdruck.)  $\gamma$ /g Rohorgangewicht.

	Normal				Schockbehaftet						Histaminvergiftet				
	I.	II.	III.	Mv.	I.	II.	III.	IV.	V.	Mv.	I.	II.	III.	IV.	Mv.
Blut	1.1	2.6	3.8	2.2	0.5	1.9	3.1	0.5	—	1.5	6	25 <sup>0</sup>	45	180	120
Hirn	15.0	4.0	2.0	7.0	1.0	2.0	1.8	0.5	0.5	1.2	22	8	41	63	33
Lunge	12.0	8.0	8.2	9.4	12.0	8.1	7.2	3.0	1.4	6.3	70	280	80	370	200
Leber	16.0	3.5	1.5	7.0	0.5	2.0	1.2	0.9	0.2	1.0	125	140	160	678	278
Niere	3.2	2.2	0.5	2.0	0.5	1.8	—	6.0	1.2	2.4	430	110	100	375	254
Darm	27.0	16.5	24.5	22.7	14.0	13.5	5.8	2.2	1.6	7.4	200	160	120	315	200
Haut	13.5	26.0	25.0	21.5	4.0	—	19.0	3.0	5.0	7.8	500	250	50	1160	490
Muskel	4.9	1.8	1.8	2.8	0.8	—	7.0	2.8	3.0	3.4	4500	2100	2500	1100	2550

Beim Vergleich des Histamingehalts der Organe normaler, schockbehafteter und histaminvergifteter Tiere fällt zunächst der hohe Histamingehalt der vergifteten Ratten auf. In den Organen dieser Tiere fanden wir etwa das 100fache des normalen Histamingehalts. Im Muskel der vergifteten Tiere stellten wir 1000faches Histamin im Vergleich mit dem Normalen fest. Dies bedeutet offenbar, dass die Base aus der Muskulatur nur teilweise resorbiert wurde, weil wir die Histaminsalzlösung in jedem Falle in die Muskulatur der hinteren Gliedmasse einspritzten, dagegen das Untersuchungsmaterial dem gleichen Muskel entnahmen.

Zwischen den Histamingehalten der Organe normaler bzw. schockbehafteter Tiere fanden wir keine wesentliche Abweichung. Keines-

falls nahm der Histamingehalt der Organe der schockbehafteten Ratten dermassen zu, dass im Falle von Schock Histaminvergiftung angenommen werden könnte.

Besonders interessant ist, wie sehr die Histamingehalte der Muskeln normaler bzw. schockbehafteter Tiere übereinstimmen. Das Untersuchungsmaterial entnahmen wir auch hierbei der hinteren Gliedmasse, die wir im Falle schockbehafteter Ratten mittels flüssiger Luft lädierten, und wo nach Auffassung der Anhänger der Histamintheorie Histamin in erster Linie frei werden sollte.

#### BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE.

Es gelang uns zu beweisen, dass traumatischer Schock auch bei der Ratte möglich ist, und dass dieser auf humoralem Wege zustande kommt. Abbindung der Gliedmassen verhinderte nämlich in hohem Masse die Entwicklung schwerer Symptome. Der Umstand, dass es möglich ist, auch bei der gegenüber traumatischen Schock so sehr resistenten Ratte solchen durch Gewebsläsion auf die gleiche Weise auszulösen wie bei sehr schockempfindlichen Tierarten sowie, dass die Schocksymptome von der Verbreitung des Schockgiftes durch den Blutkreislauf im Körper verursacht werden, ist ein neuerer stichhaltiger Beweis für den humoralen Mechanismus der Schockentstehung. Es ist dies gerade jetzt, wo der Meinigungsaustausch über dieser Frage lebhafter geworden ist, von Bedeutung.

Während unsere bisherigen Versuche ausschliessen, dass der Schock auf reflektorischem Wege entstehe wie dies Brown-Sequard meinte, und was durch neuere Beobachtungen wieder einen Anhaltspunkt gewann (O'Shaughnessy u. Sloome 1935 u. 1938), schliessen sie aber nicht die Möglichkeit aus, dass beim humoralen Entstehen Toxämie oder an der Verletzungsstelle zustande kommender Flüssigkeitsverlust wirksam seien (Blalock, Feldberg, Krull u. Schilf l. c.). Wie erwähnt, schollen die Gliedmassen unserer Ratten nach Gefrieren ödematös an. Allein es ist uns nicht bekannt, ob diese Schwellung dazu ausreicht, dass aus der Gefässbahn so viel Flüssigkeit in die Gewebe ströme um die Eindickung des Blutes, die Kreislaufhinfälligkeit und das Verenden zu erklären. Betont sei, dass der normale Organismus einen vom Blute herrührenden erheblich grösseren Flüssigkeitsverlust, als er in einer solchen ödematösen Extremität erfolgt, unzweifelhaft auszugleichen vermag. Überdies ist unbestreitbar, dass die Stoffe, die in der lädierten Gliedmasse selbst ein Ödem verursachen, die gleiche Wirkung auch anderswo im Körper ausüben werden.

An Hand unserer besprochenen Versuche untersuchten wir eigentlich die Frage, ob beim durch Schock erfolgenden Zugrundegehen von Ratten eine histaminartige Vergiftung wirksam sein könne. Deshalb bestimmten wir den Histamingehalt der Organe von Ratten, die einerseits zufolge Schocks, andererseits an Vergiftung nach Histamineinspritzung verendeten. Die Ergebnisse erwiesen in jeden Zweifel ausschliessender Weise, dass in den Organen der Ratte sich sehr viel Histamin ansammeln muss, damit sie durch solches getötet werde. In den Organen von an Schock zugrunde gegangenen Tieren ist eine solche Histaminanhäufung überhaupt nicht vorhanden. Zwischen den Histamingehalten der Organe normaler bzw. schockbehafteter Ratten besteht kein Unterschied; in beiden Gruppen ist dagegen im Vergleich mit den durch Histamin getöteten Tieren nur der hundertste Teil desselben enthalten. Schock tötet also die weisse Ratte durch ein aus dem lädierten Gewebe frei werdendes und in das Blut geratendes Gift, ohne dass der Histamingehalt in den Rattenorganen sich veränderte. Der bei der Ratte nach Gefrieren sich einstellende traumatische Schock ist demnach keine von aus lädiertem Gebiete stammendem Histamin bewirkte Vergiftung. Einer der Beweise der Theorie, dass das Schockgift Histamin sei, war gerade der Umstand, dass die Ratte gegenüber Histamineinspritzung und traumatischem Schock gleicherweise resistent ist, wogegen andere Tiere gegen beide gleicherweise empfindlich sind, weiterhin, dass Epinephrektomie sowohl bei Ratten wie anderen Tierarten die Resistenz gegenüber Schock bzw. Histamin in gleicher Weise steigert. Bei Berücksichtigung auch unserer Versuchsergebnisse lässt sich aus obigen Tatsachen bereits nicht mehr schliessen, dass das Schockgift Histamin sei. Nach unseren Versuchen nämlich wurde die Ratte traumatischem Schock gegenüber nicht deshalb für resistenter befunden, weil hierbei — obgleich auch in diesem Zustande Histamin bei der Läsion frei wurde, und die Ratte gegenüber Histamin widerstandfähiger ist — sich kein Schock entwickelte, sondern weil die Gewebe nicht genügend lädiert waren, damit das zur Entstehung des Schocks erforderliche Schockgift in ausreichender Menge produziert werde. Ist die Läsion — wie in unseren Versuchen — ziemlich gründlich, dann wird auch bei der Ratte eine entsprechende Menge Schockgift frei, und gelangt dieses in erforderlichem Quantum ins Blut, dann geht auch die Ratte an Schock zugrunde. Andererseits beweisen unsere Versuchsergebnisse auch, dass dieser Schokstoff bei der Ratte nicht das aus dem lädierten Gewebe stammende Histamin sein kann. Einer der Gründe der grösseren Schock-

resistenz bei der Ratte ist also der bessere Widerstand der Gewebe gegen Läsion, mit der zufälligerweise zugleich grössere Resistenz gegenüber Histamin vorkommt. Auf Epinephrektomie hin nimmt demnach die Schockempfindlichkeit der Ratte nicht aus dem Grunde zu, weil ihr Widerstand gegenüber Histamin geringer wird, sondern weil Epinephrektomie auch die Resistenz gegenüber dem Schockstoff, der nicht Histamin ist, herabmindert.

Im übrigen spricht ausser unseren unmittelbar beweisenden Versuchsergebnissen auch folgende theoretische Überlegung dagegen, dass das Schockgift der Ratte Histamin wäre. Nimmt man an, dass 20% der Rattenmuskulatur Eiweiss sind, wogegen etwa 3% davon auf Histidin entfallen (Beck u. Casper 1928), dann müssten sich, damit zur Tötung einer 200 g schweren Ratte ausreichende 500 mg Histamin entstehen, 700 mg Histidin decarboxylieren, was den Abbau von 23 g Eiweiss, also etwa 115 g Rattenmuskel erforderte. So viel beträgt aber nicht einmal die ganze Körpermuskulatur der Ratte.

Es sei darauf aufmerksam gemacht, dass die Hypothese, nach der das Schockgift Histamin sei, nicht allein für die gegenüber Histamin resistente Ratte an Beweismitteln auf Grund unseres Versuches verloren hat, sondern auch zufolge der Versuchsergebnisse anderer Verfasser auch bezüglich histaminempfindlicher Tiere. Wohl fand Minard (1937) im aus den traumatisierten Gliedmassen von Hunden abgehenden Blute um 80% mehr Histamin als im venösen Blute der intakten Extremität, demgegenüber führten aber McDonald u. Woolfe (1938) Histaminbestimmungen im abfliessenden Blute der traumatisierten bzw. intakten Gliedmassen von 14 Katzen durch und fanden dabei solch geringe Unterschiede, die auf keinen Fall Urheber der schweren Schocksymptome sein können. Also auch bei histaminempfindlichen Tieren ist es zweifelhaft, ob die Symptome des sekundären traumatischen Schocks zu Lasten des Histamins zu buchen seien; bei weissen Ratten aber ist die Histaminvergiftung bestimmt auszuschliessen.

Ein weiteres überraschendes Ergebnis unserer Versuche ist, wie gross sich bei intramuskulärer Dosierung die tödliche Histamingabe der weissen Ratte stellt. Die geringste tödliche Gabe pro Körpergewichtskilogramm wird angegeben von Voegtlin u. Dyer (1927) mit i. v. 900 mg Histaminphosphat, von Crivellari (1927) mit 500—700 desgleichen, von Marmorston-Gottesmann u. Gottesmann (1928) i. v. und i. p. mit 1600 mg. desgleichen, von Schmidt u. Stähelin (1929) mit i. v. 230—270 mg. Histaminchlorhydrat, wogegen nach Wyman (1928) das Tier i. p. 1000 mg/kg. Histaminphos-



phat verträgt. Wir haben dies in unseren Versuchen mit 2500—3000 mg/kg Histaminbase festgestellt, was 6000—8300 mg Diphosphat entspricht. Dies bedeutet, dass die geringste tödliche Dosis intramuskulär gegebenen Histamins etwa 4—5-mal so gross ist wie die mitgeteilten grössten i. p. und i. v. Dosen.

Bevor jedoch daraus weitergehendere Schlussfolgerungen abgeleitet werden, muss man berücksichtigen, dass wir in der Gliedmassenmuskulatur der histaminvergifteten Tiere 1.1—4.5 mg/g Histamin fanden, was ein Hinweis auf die schlechte Resorption des Histaminsalzes aus der Muskulatur ist. Berücksichtigt man den raschen Abbau des Histamins im Organismus, so wird es auf Grund des obigen verständlich, dass die Ratte intramuskulär tatsächlich eine sehr grosse Histamingabe zu ertragen vermag.

#### ZUSAMMENFASSUNG.

1. Wir spritzten in den hinteren Gliedmassenmuskel 130—200 g. schwerer männlicher weisser Ratten Histamin ein. Es verendeten mehr als 50% der Tiere, wenn wir 2500—3000 mg pro Körpergewichtskilogramm verabreichten.

2. Wir bereiteten Auszüge aus den Organen normaler, bzw. durch Gefrieren schockbehafteter bzw. mit Histamin vergifteter Ratten und untersuchten die Wirkung der Extrakte auf den Katzenblutdruck.

3. Der Histamingehalt der Organe der histaminvergifteten Tiere ist etwa 100mal grösser als der normaler Ratten. Zwischen den Histamingehalten der Organe normaler bzw. gefrierschockbehafteter Tiere besteht kein mittels der angewandten Methode nachweisbarer Unterschied.

4. Auf Grund der Ergebnisse müssen wir die Auffassung ablehnen, nach der bei weissen Ratten die Ursache des sekundären Schocks Histaminvergiftung sei.

Die Verfasser danken Herrn Dr. Maurus Veiss für die deutsche Übersetzung.

#### SCHRIFTTUM.

- BARSOUM, G. S. a. J. H. GADDUM. *J. of. Physiol.* 85, 1.  
 BAYLISS, W. M. (1919). *Spec. Rep. of med. Res. Com.* 26, 3.  
 BECK, K. u. E. CASPER (1928). *Z. untersuch. Lebensmitt.* 56, 437 (Zitiert aus Abdehalden: *Bioch. Handlexicon* Bd. 14, 210.  
 der weissen Ratte stellt. Die gerinste tödliche Gabe pro Körpergewichts-

- BLALOCK, A. (1930). *Arch. Surg.* 20, 259.  
 „ (1939). *Surg. Gynecol. a. Obstetr.* 68, 278.  
 BURN, J. H. (1928). *Methods of Biol. Assay*, Edinburgh.  
 CANNON, W. B. a. W. M. BAYLISS (1919). *Rep. of the Spec. Invest. Comm. on Surgical Shock. Spec. Rep. of med. Res. Comm.* 26.  
 CODE, O. F. a. A. D. McDONALD. (1937). *Lancet* 2, 730.  
 CRIVELLARI, C. A. (1927). *Amer. J. Physiol.* 81, 414.  
 DALE, H. H. (1919). *Spec. Rep. of med. Res. Comm.* 26, 15.  
 „ P. P. Laidlow a. A. N. Richards (1919). *Spec. Rep. of med. Res. Comm.* 26, 8.  
 FELDBERG, W. u. E. SCHILF. (1937). *Histamin*, Berlin.  
 MARMORSTON-GOTTESMANN a. J. GOTTESMANN. (1928). *J. exper. Med.* 97, 503.  
 MARTIN, J. u. A. VALENTA. (1939). *Arch. Exp. Pathol. u. Pharmacol.* 193, 303.  
 McDONALD, A. D. a. G. WOOLFE. (1938). *J. Physiol.* 93, 58.  
 MINARD, D. (1937). *Amer. J. Physiol.* 119, 375.  
 QUENU. (1918). *Rev. de Chir.* 56, 204.  
 O'SHAUGNESSY, L. a. M. SLOME. (1935). *Brit J. Surg.* 22, 589.  
 „ „ (1938). „ 25, 900.  
 SCHMIDT, G. W. u. A. STÄHELIN. (1929). *Z. f. Immfrschg.* 60, 222.  
 SMITH, M. J. (1928). *J. of Pharmacol.* 32, 465.  
 VOEGTLIN, C. a. H. A. DYER. (1927). *J. of Pharmacol.* 24, 101.  
 WEISER, R. S. a. C. H. KNOTT. (1939). *Endocrinology.* 25, 379.  
 WYMAN, L. C. (1928). *Amer. J. Physiol.* 87, 29.