

Histaminblutspiegel-Bestimmungen beim Pferd

Autor(en): **Ammann, K. / Almasy, F.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **92 (1950)**

Heft 11

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-590597>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Duersts wissenschaftliche Bedeutung ist von vielen Stellen des In- und Auslandes anerkannt und durch wissenschaftliche Ehrungen bezeugt worden. Die Universität Berlin ernannte ihn im gleichen Jahre, in dem er die Würde des Rektors der Universität Bern bekleidete, zum Ehrendoktor der Veterinärmedizin. Er war Mitglied mehrerer wissenschaftlicher Akademien und Gesellschaften und wurde von der deutschen Gesellschaft für Züchtungskunde mit der höchsten Auszeichnung, die sie zu vergeben hat, der goldenen Nathusius-Medaille, von der Société Nationale d'acclimatation in Paris als erster Ausländer mit der goldenen Geoffroy-Saint-Hilaire-Medaille ausgezeichnet.

Eine große Gemeinde erwies dem Verstorbenen bei der in der Berner Feuerhalle abgehaltenen Trauerfeier, an der von berufener Seite noch einmal die großen Verdienste Duersts um die Hochschule, die wissenschaftliche und praktische Tierzucht gerühmt wurden, die letzte Ehre. A. Staffe, Bern.

Aus der veterinärchirurgischen Klinik (Prof. K. Ammann) und dem veterinärchemischen Laboratorium (Prof. F. Almasy) der Universität Zürich

Histaminblutspiegel-Bestimmungen beim Pferd

Von K. Ammann und F. Almasy

A. Einleitung

Zwei Krankheiten des Pferdes, die periodische Augenentzündung und die akute Hufrehe, veranlaßten uns, bei diesem Haustier Histaminblutspiegel-Bestimmungen vorzunehmen, nachdem Mintschew (1938) auf Grund experimenteller Untersuchungen das Histamin für die Entstehung der periodischen Augenentzündung verantwortlich gemacht und Akerblom (1934) in einer experimentell gut fundierten Arbeit dem Histamin in der Ätiologie und Pathogenese der Futterrehe eine entscheidende Rolle zugewiesen hatte.

Die Auffassung von Mintschew, daß es sich bei der periodischen Augenentzündung um eine Histaminose handle, läßt sich aber heute nicht mehr vertreten, nachdem Heußner (1948) ätiologisch in andere Richtung gewiesen hat. Seine eindeutig positiven Agglutinationsresultate sprechen für das Vorliegen einer Leptospirose. Wie aus unsern Untersuchungen hervorgeht, scheint das

Histamin im Krankheitsablauf dieser Augenentzündung nur eine sekundäre Rolle zu spielen. Bei der Hufrehe dagegen kommt dem Histamin größere Bedeutung zu; denn diese Krankheit spricht auf die Behandlung mit den Antihistaminica sehr gut an.

Ferner stehen Pferde mit Lungenemphysem in einem histaminempfindlichen Zustand (Obel und Schmitterlöw 1948). Histamininjektionen lösen bei solchen starke Atembeschwerden aus, sogar dann, wenn die Bronchien durch Atropin erschlafft oder die Symptome der Krankheit verschwunden sind. Bei normalen Pferden ruft Histamin gewöhnlich keine bemerkenswerte Änderung in der Atmung hervor.

Im Zusammenhang mit der Antihistamintherapie rückten auch der Morbus maculosus und die Myoglobininurie des Pferdes, die Urtikaria des Pferdes, Rindes und Schweines, sowie die Ekzeme des Hundes, die rezidivierende Sommerdermatose (Ardeurs) in Frankreich und durch Photosensibilisierung hervorgerufene Hautausschläge in den Bereich der Histaminschädigungen, die jedoch noch genauerer Abklärung bedürfen.

Schließlich muß auch die Serumkrankheit oder der Serumchock als anaphylaktische Erscheinung vom Gesichtspunkt der Histamintheorie aus gewürdigt werden. Pferde, denen zur Gewinnung des hämolytischen Ambozeptors für die Wassermann-Reaktion Schafbluterythrozyten injiziert werden, verfallen stets mehr oder weniger ausgeprägten anaphylaktischen Erscheinungen, die unter Umständen in einem tödlichen Schock endigen können.

Die im folgenden angeführten Histaminblutspiegel-Bestimmungen wurden an gesunden und mit verschiedenen Krankheiten behafteten Pferden vorgenommen, nach Gruppen geordnet und untereinander verglichen, um so einen Einblick in die Verhältnisse des Bluthistamins zu bekommen. Wir hoffen auf diese Weise zur Klärung der Frage beizutragen, ob und in welchem Maß das Histamin bei den angeführten Krankheiten eine Rolle spielt.

Die Untersuchungen wurden durch die großzügige Unterstützung der Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich ermöglicht, wofür wir der Stiftung unsern besten Dank aussprechen.

B. Literatur

Bis heute sind beim Pferd nur sehr wenig Histaminblutspiegel-Bestimmungen gemacht worden.

Als erster bestimmte Zanzucchi (1942) den Histamingehalt des Pferdeblutes, nämlich bei 25 gesunden und 16 mit chronischem

Lungenemphysem behafteten Pferden. Die von den gesunden Pferden erhaltenen Werte variierten von 0,034 bis 0,100 bei einem Mittelwert von 0,0635 γ Histamindihydrochlorid/ccm Blut (= 0,0383 γ Histaminbase/ccm)¹⁾, während Pferde mit Lungenemphysem bei einem Minimum von 0,051 und einem Maximum von 0,131 einen Mittelwert von 0,100 γ /ccm ergaben. Nach unsern Berechnungen gemäß dem Student-Fisher'schen t-Test²⁾ ist die Abweichung dieses Mittelwertes von demjenigen der gesunden Pferde statistisch signifikant, stark gesichert.

Zanzucchi glaubt, daß die Hyperhistaminämie die Folge einer vermehrten Histaminbildung im Darm sei und eine Art Übergangsphase darstelle, die dann zu einer allmählichen Akkumulierung des Histamins im Respirationsapparat führe. Der Verfasser will deshalb auch Histaminbestimmungen in der Lunge vornehmen.

Augustinus (1945) erhielt von 13 Blutproben einen Mittelwert von 0,0255 γ Histamindihydrochlorid/ccm (= 0,0154 γ Histaminbase/ccm. Laut brieflicher Mitteilung von Herrn Prof. Brion, unter dessen Leitung die Dissertation Augustinus durchgeführt wurde, sind die Resultate in γ Histamindihydrochlorid pro ccm Blut ausgedrückt)

1) Zanzucchi gibt nicht an, auf welche Form des Histamins seine Ergebnisse sich beziehen. Auf eine briefliche Anfrage erhielten wir leider noch keine Auskunft. Wie uns von maßgebender Stelle (Firma Hoffmann-La Roche, Basel) freundlicherweise erklärt wurde, dürfte es sich bei Zanzucchi's Resultaten um Angaben in γ Histamindihydrochlorid handeln.

2) Dieser statistische Test, den wir bei eigenen und Literaturdaten durchgehend verwenden, erlaubt auf exakter Grundlage einen Vergleich von Mittelwerten, die — wie bei vielen medizinischen und anderen Versuchen kaum umgänglich ist — aus relativ wenigen Einzelmessungen gewonnen wurden (vgl. Fisher 1948, Lindner 1945). Zur Durchführung des Testes berechnet man aus den Meßdaten zweier Versuchsreihen, die bei N_1 beziehungsweise N_2 Einzelmessungen die Mittelwerte \bar{X}_1 und \bar{X}_2 ergeben haben, die Größe:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s} \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}}, \text{ wobei } s^2 = \\ = \frac{1}{N_1 + N_2 - 2} \left[\sum_{N_1} (X_{1,i} - \bar{X}_1)^2 + \sum_{N_2} (X_{2,j} - \bar{X}_2)^2 \right].$$

Der erhaltene t-Wert wird verglichen mit den von der Theorie geforderten, tabellarisch zusammengefaßten Werten $t_{0,05}$, $t_{0,01}$. Überschreitet der beim Vergleich zweier Mittelwerte erhaltene t-Wert den tabellarischen Wert $t_{0,01}$, dann gilt die Differenz der Mittelwerte als statistisch signifikant, und zwar stark gesichert, indem nur 1% Durchbrüche zu erwarten sind in Versuchsreihen mit einer sehr großen Zahl von Einzelmessungen. Überschreitet der erhaltene t-Wert $t_{0,05}$, dann gilt die Differenz entsprechenderweise als schwach gesichert signifikant. Unterschreitet der erhaltene t-Wert $t_{0,05}$, dann gilt die Differenz als statistisch nicht signifikant, indem in sehr großen Versuchsreihen mehr als 5% Durchbrüche zu erwarten sind.

bei einem Variationsbereich von 0,015—0,035 γ /ccm. Bei einem Pferd mit periodischer Augenentzündung betrug der Wert 0,025 γ und bei einem solchen mit akutem Lungenemphysem schwankten die Blutwerte während 8 Tagen von 0,00 bis 0,035 γ .

Strengers (1946) nahm vergleichende Untersuchungen über den Histaminblutspiegel bei Mensch, Pferd und Rind vor und erhielt für das Pferd folgende Resultate.

	γ /ccm Histamin- dihydrochlorid	γ /ccm Histaminbase
1. Normale Pferde		
Durchschnittswert aus 21 Fällen	0,0414	0,0250
2. Trächtige Stuten		
Durchschnittswert aus 5 Fällen	0,1082	0,0653
3. Spontane Hufrehe		
Durchschnittswert aus 16 Fällen	0,0852	0,0515
4. Geburtsrehe		
Durchschnittswert aus 18 Fällen	0,0528	0,0318
5. Enterogene Hufrehe		
Durchschnittswert aus 10 Fällen	0,0588	0,0355
6. Verschiedene enterogene Intoxikationen		
Durchschnittswert aus 36 Fällen	0,0378	0,0228
7. Gynäkologische Leiden		
Durchschnittswert aus 12 Fällen	0,0720	0,0435

Nach unsern statistischen Berechnungen weist unter diesen Resultaten nur der Durchschnittswert der trächtigen Stuten eine stark gesicherte und derjenige der spontanen Hufrehe eine schwach gesicherte signifikante Abweichung vom Normalwert auf.

Zu Vergleichszwecken sind die nach Augustinus und Strengers angeführten Werte auf γ /1 ccm Blut umgerechnet worden. Sämtliche Autoren nahmen die Bestimmungen nach der Methode Code (1937) vor, worauf zweifellos auch die Differenz gegenüber unserm Normalwert 0,0190 γ /ccm Histaminbase zurückzuführen ist.

C. Methodik der Histaminbestimmung

Die kolorimetrische Histaminbestimmung auf Grund der Pauli'schen Farbreaktion (des Imidazolringes) führt in biologischen Medien mangels Spezifität zu Fehlergebnissen (vgl. z. B. Strengers 1946). Da zuverlässigere chemische Methoden nicht bekannt sind, ermittelten wir den Histamingehalt des Pferdeblutes mit Hilfe der biologischen Testierung am überlebenden Meerschweinchendarm.

Die zur Testierung erforderlichen Blutextrakte, welche neben Histamin keine den Darm anregenden Substanzen enthalten dürfen, werden heute fast ausschließlich nach der Methode von Barsoum und Gaddum (1935) hergestellt, beziehungsweise nach einer von Code (1937) angegebenen Modifikation dieser Methode. Anrep, Barsoum, Talaat und Wieninger (1939) fanden, daß Blutextrakte nach Code zu hohe Histaminwerte ergeben und konnten dieses Verhalten auf die unvollständige Abtrennung eines in Wasser löslichen, in Alkohol unlöslichen, den Meerschweinchendarm zur Kontraktion anregenden Bestandteiles der roten Blutkörperchen zurückführen. Nach einer Arbeit von Kwiatkowski (1941) handelt es sich um K^+ . Mit Rücksicht auf diese Feststellungen wählten wir für die vorliegende Untersuchung die Extraktionsmethode von Barsoum und Gaddum. Die Extraktion nach Code scheint ungeachtet des erwähnten Einwandes in den letzten Jahren bevorzugte Anwendung gefunden zu haben. Ahlmark (1944) beurteilt die Anwendbarkeit der beiden Methoden wie folgt. Bei der Analyse von Vollblut mit niedrigem Histamingehalt ist Barsoum und Gaddum's Extraktion vorzuziehen, bei der Analyse von Plasma verdient die einfachere Extraktion nach Code den Vorzug.

Kurz zusammengefaßt, weist die Extraktion nach Barsoum und Gaddum folgende Teiloperationen auf: Herstellung des Trichlor-essigsäurefiltrates von Vollblut unmittelbar nach der Entnahme, Kochen mit Salzsäure des durch Ausschütteln mit Äther von Trichlor-essigsäure befreiten Extraktes (dabei werden Adenosinderivate, sowie andere den Darm anregende Blutbestandteile zerstört, beziehungsweise inaktiviert), Abdestillieren der Salzsäure im Vakuum unter mehrmaligem Alkoholzusatz, Extraktion des Trockenrückstandes mit kochsalzgesättigtem 98,6%igem Alkohol (weitgehende Abtrennung von K^+ ; Code extrahiert statt dessen mit Wasser), Eindampfen der filtrierten Lösung im Vakuum, Aufnehmen des Trockenrückstandes mit Wasser, Einstellung auf pH 7 und Auffüllen auf das Endvolumen von 2,5 ccm.

Wir hielten die Originalvorschrift genau ein, bis auf die Extraktion mit kochsalzgesättigtem Alkohol, die in Anbetracht kritischer Einwände von Code (1937) und Macintosh (1938) bei erhöhter Temperatur (ca. 40°) durchgeführt wurde, wobei auf innigen und hinreichend langdauernden Kontakt des Rückstandes mit der Extraktionsflüssigkeit besonders geachtet wurde. Bei dieser Arbeitsweise ergaben unsere in Tabelle I zusammengefaßten Zusatzversuche eine befriedigende Erfassung von Histaminzusätzen zum Blut.

Die Extrakte wurden am überlebenden, in gelüfteter Tyrodelösung von $29^\circ C$ suspendierten Meerschweinchen-Ileum testiert. Die Tyrodelösung enthielt 2 mg% Atropinsulfat und 0,24—0,96%

Urethan (vgl. S. 679). Vorgängig der Tötung erhielten die Tiere während 24 Stunden kein Futter. Das Ileum war bei etwa 70% der Tiere frei von festem Inhalt; in den restlichen Fällen konnten wir durch vorsichtiges Ausdrücken des Inhaltes ziemlich oft brauchbare Präparate erhalten.

Betreffs Apparatur sei bemerkt, daß wir zum Wechseln des Bades den Badinhalt (20 ccm) durch einen zuunterst angebrachten, weiten Hahn rasch ablassen, unter gleichzeitigem Nachfüllen neuer Tyrodelösung mittels einer Pipette mit weiter Ausflußöffnung. Der Darm wird dabei der Außenluft nicht ausgesetzt, und Spontankontraktionen, wie sie bei der üblichen Anordnung zum Leeren und darauffolgenden Füllen des Bades (mittels Dreiweghahn) fast bei jedem Badwechsel auftreten, werden praktisch vermieden. Wir erhalten die Temperatur des Bades, der Tyrode-Vorratslösung, sowie der Standard-Histaminlösung (0,1 γ Histaminbiphosphat/ccm) auf $29,0 \pm 0,2^\circ \text{C}$. Vor der Applikation werden die im Kühlschrank aufbewahrten Extrakte auf 29° erwärmt. Zur Lüftung des Bades verteilen wir den Luftstrom mittels Glasfrittefilter in feine Bläschen, um gröbere Erschütterungen des Präparates zu vermeiden. Die kymographische Registrierung erfolgt mit tangentiell aufliegendem Zeiger und einem Hebelverhältnis von 1,5 zu 22,5 cm. Das zur Herstellung der Standard-Histaminlösung benutzte Präparat war Histamin-biphosphat, Roche, $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$ (MG = 307).

Zeitweilige Mißerfolge sind bei serienmäßiger Histamintestierung, wie aus der Literatur und unserer eigenen Erfahrung sowie aus persönlichen Mitteilungen hervorgeht, kaum zu vermeiden. Nach mehrjähriger Beschäftigung mit dieser Testierung sind wir der Ansicht, daß folgende Ursachen hierbei maßgebend mitspielen:

a) Feste Nahrungsreste im Ileum. Meerschweinchen können nicht mit Sicherheit so vorbereitet werden, daß sich im Ileum keine festen Nahrungsreste vorfinden. In einer neuern Arbeit aus dem Parke-Davies Laboratorium berichten Chen, Ensor und Clarke (1948), daß sie etwa 50% der geopferten Tiere infolge von Nahrungsresten im Ileum nicht verwerten konnten.

b) Spontankontraktionen des Darmes. Auch bei Einhaltung optimaler Arbeitsbedingungen, wie Badtemperaturen von 28 bis 29° , Zusatz von Atropin zur Tyrodelösung, gleichmäßigem und fein verteiltem Luftstrom, sowie mehrstündigem Ausruhen des Darmes vorgängig dem Versuch, erhält man von Zeit zu Zeit unruhige, zur Spontankontraktion neigende Ileumpräparate, die sich zur Testierung kaum eignen.

c) Testierungstechnik. Nach Histaminapplikation kontrahiert sich der Darm ziemlich schnell, worauf ein zackiger, meistens noch ansteigender Verlauf der Kymogrammkurve folgt. Es ist üblich, beim ersten Rückgang des Zeigerausschlages (der ersten Zacke) die Badflüssigkeit durch neue Tyrodelösung zu ersetzen — wobei der Darm rasch relaxiert — und das Auswaschen 2- bis 3mal zu wiederholen. Der Auswertung legt man den so erhaltenen Ausschlag zugrunde. Wir überzeugten uns, daß die Geschwindigkeit des Zupipettierens der Histaminlösung und andere schwer zu beherrschende Faktoren die Größe dieses Ausschlages in erheblichem Maße mitbestimmen. Auf alle Fälle werden hohe Ansprüche an die gleichförmige Arbeitsweise des Experimentators gestellt. Es ist daher üblich geworden, mit der Stoppuhr zu arbeiten und die sukzessiven Histamindosen in Zeitabständen von 3 Minuten zu applizieren. Code (1937) legt noch strenger fest: $\frac{1}{2}$ Minute für die Kontraktion, $\frac{1}{2}$ Minute für das Auswaschen und Relaxieren des Darmes, $\frac{1}{2}$ Minute Ruhepause. Trotz solcher Vorkehrungen sind Schwankungen des Ausschlages um mehr als 50% bei wiederholter Applikation derselben Histamindosis keine Seltenheit (siehe zum Beispiel Schild 1942).

Im Sinne der vorstehenden Betrachtung haben wir schon früher (Almasy und Ammann 1949) die Ansicht geäußert, daß der üblichen Histaminauswertung Kymogrammausschläge zugrunde gelegt werden, die einem Unterbruch des noch nicht vollständig abgelaufenen Kontraktionsvorganges entsprechen. Der Unterbruch wird zur Zeit des mehr oder minder zufälligen Auftretens der ersten Zacke im Kurvenzug vorgenommen. Aus dieser Auffassung ergab sich der Wunsch, die Histamintestierung auf einem besser definierten Kontraktionszustand zu begründen.

Wir verdanken Fräulein Dr. med. A. Saurer den freundlichen Hinweis auf eine Arbeit von Bernheim (1933), die gezeigt hat, daß Urethan die durch Histaminwirkung hervorgerufene Kontraktion des Meerschweinchenileums zum Teil rückgängig macht. Bei Zusatz von etwa 1% Urethan relaxiert der unter Histamineinfluß kontrahierte Darm in gewissem Ausmaß und erreicht hierbei einen definierten, von der Histamin- und der Urethanzkonzentration abhängigen Kontraktionszustand. Zum Zweck der Histamintestierung erwies es sich als vorteilhaft, der Tyrodelösung Urethan von vornherein zuzufügen. Setzt man einen Darm, der in Tyrodelösung von hinreichendem Urethangehalt suspendiert ist, der Einwirkung von Histamin aus, dann erreicht er innert 2—10 Minuten einen praktisch stationären Kontraktions-

zustand. Dieser hält, wie wir uns wiederholt überzeugten, länger als 40 Minuten an.

Bei konstanter Urethankonzentration der Badeflüssigkeit und variiertes Histamindosis nehmen die stationären Zeigerausschläge bis zu einer oberen Dosisgrenze proportional mit der Histamindosis zu. Mit Erhöhung der Urethankonzentration erhöht sich der Wert der Dosisgrenze.

Auf Grund des dargelegten Effektes führen wir die Histamin-testierung mit urethanhaltiger Tyrodelösung durch, wobei sich folgendes Vorgehen als zweckmäßig erwiesen hat.

Lösungen: Atropinhaltige Tyrodelösung (8,0 g NaCl, 0,2 g KCl, 0,4 g $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0,1 g $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0,057 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1,0 g NaHCO_3 , 1,0 g Glucose, 2 mg Atropinsulfat nacheinander in destilliertem Wasser gelöst und auf 1000 ccm aufgefüllt). Urethan-Stammlösung (15 g Urethan. puriss. in obiger Tyrodelösung gelöst und auf 100 ccm aufgefüllt). Histaminbiphosphat-Stammlösungen (10 mg Histamin-biphosphat Roche in obiger Tyrodelösung ad 100 ccm gelöst, davon Verdünnung 1 : 100 = 1 γ /ccm und von dieser Lösung Verdünnung 1 : 10 = 0,1 γ /ccm).

Nachdem das Ileumpräparat in urethanfreier Tyrodelösung suspendiert und mit 0,05 γ Histamin-biphosphat stimuliert worden ist (Aus Schlag etwa 100 mm), ersetzen wir die Badeflüssigkeit durch Tyrodelösung mit 0,24% Urethangehalt. Ergibt nach Verlauf von 10 Minuten die Applikation von 0,05 γ Histaminbiphosphat keinen stationären Ausschlag, dann erhöhen wir die Urethankonzentration des Bades auf 0,36%, prüfen nach 10 Minuten erneut, und so weiter. Bei 0,48—0,97% Urethan resultieren in der Regel kymographische Kurven mit stationärem Endauschlag, worauf mit der Prüfung der Blutextrakte begonnen werden kann. Zur Ermittlung der Eich-Geraden: Stationärer Ausschlag = const. \times Histamindosis genügen 3—4 Dosen im Bereich von 0,025—0,15 γ Histamin-biphosphat. Nach jedem Extrakt applizieren wir mindestens eine Dosis der Histamin-biphosphatlösung, um die Empfindlichkeit des Präparates fortgesetzt zu kontrollieren. Zur Konstanthaltung des Badevolumens spülen wir nach der Applikation von n (z. B. 0,5) ccm Extrakt oder Histaminbiphosphatlösung mit 1—n ccm urethanhaltiger Tyrodelösung nach. Nach 3- bis 5stündiger Versuchsdauer wird es meistens nötig, die Urethankonzentration zu erhöhen, da die Präparate unruhig werden und keine stationären Endauschläge mehr ergeben. Durch Erhöhung des Urethangehaltes um 0,12—0,36% gelingt es fast immer, erneut zu brauchbaren Kurven zu gelangen.

Als wesentlichen Nachteil der geschilderten Testierungsmethode erachten wir die Kleinheit der in der Regel 10 mm nicht überschreitenden Ausschläge. Da die Kontraktionskraft infolge Inhibition des oxydativen Zellstoffwechsels durch das Narkotikum Urethan mit zunehmender Konzentration des letztern abnimmt, verbietet sich die Verwendung längerer Zeiger. Eine Anordnung mit Lichtzeiger steht uns nicht zur Verfügung. Zur Erzielung möglichst guter Meßgenauigkeit gehen wir folgendermaßen vor. Nach dem Auswaschen der histaminhaltigen Badeflüssigkeit wird mit der Zeigerspitze durch sorgfältiges Drehen der Kymographentrommel eine scharfe Linie durchgezogen, welche zunächst die Übereinstimmung der Zeigerstellung vor der Histaminapplikation mit derjenigen nach dem Auswaschen zu kontrollieren gestattet. Der bis auf geringe Schwankungen konstante Abstand zwischen dieser Nulllinie und dem stationären Endausschlag kann nun auf einer Strecke von mehreren Zentimetern beispielsweise an 10 Stellen gemessen werden. Dieses Vorgehen liefert einen Durchschnittswert des stationären Zeigerausschlages mit mittlerer Streuung von etwa $\pm 3\%$.

Mit wenigen Ausnahmen, die aus Tab. II—IV hervorgehen, testierten wir jede Blutprobe an mindestens zwei, von verschiedenen Meerschweinchen entnommenen Ileum-Präparaten. Falls die mit zwei Präparaten erhaltenen Parallelresultate um mehr als 10% differierten, überprüften wir sie (mit wenigen Ausnahmen) durch erneute Testierung. Zur ferneren Kontrolle von Extraktion und Testierung führten wir Zusatzversuche durch, in denen abgestufte Mengen von Histamin-biphosphat den Blutproben vor der Enteiweißung zugefügt wurden. Tabelle I orientiert über die Aus-

Tabelle I

γ Histaminbase / ccm Blut				Ausbeute %
Blut ohne Zusatz	Blut mit Zusatz	Zugesetzt	Gefunden	
0,0173	0,0246	0,0090	0,0073	81
0,0159	0,0264	0,0108	0,0105	97
0,0134	0,0249	0,0108	0,0115	106
0,0159	0,0336	0,0181	0,0177	98
0,0098	0,0271	0,0181	0,0173	96
0,0119	0,0292	0,0181	0,0173	96
0,0101	0,0475	0,0362	0,0374	103

beute, mit der die Zusätze (als Differenz der ermittelten Histamingehalte von Blut beziehungsweise Blut + Zusatz) erfaßt werden konnten. Um ein Maß der Schwankungen des Histamingehaltes bei rasch wiederholter Entnahme von Blutproben aus der Vena jugularis des Pferdes zu erhalten, testierten wir einige solche Proben und stellten Schwankungen von weniger als 12% fest. Im folgenden Teil dieser Arbeit drücken wir den Histamingehalt des Blutes stets in γ Histaminbase pro ccm Vollblut aus. Der Umrechnungsfaktor Histaminbase/Histamin-biphosphat



beträgt 0,3615.

D. Untersuchungsergebnisse

Zunächst wurde bei einer Gruppe von gesunden Pferden der Histamingehalt des Blutes bestimmt und an Hand eines Fütterungsversuches der Einfluß der ortsüblichen Fütterung mit Hafer auf den Blutspiegel des Histamins geprüft. Die Untersuchungsergebnisse, welche bei verschiedenen Krankheiten erhalten wurden, sind in den folgenden Tabellen nach Gruppen geordnet, wodurch die vergleichende Übersicht gewährleistet wird.

Tabelle II. Gesunde Pferde

Prot. Nr.	Datum der Blutentnahme	Histaminbase γ /ccm	F_M ¹⁾	Anzahl der Auswertungen	Bemerkungen
9	16. 6.45	0,029	0,002	2	Spatlahmheit rechts
15	11. 7.45	0,029	0,003	2	Chronische Tendovaginitis des Fl. hallucis longus links
17	20. 8.45	0,017	0,001	2	o. B.
	27. 8.	0,013	0,001	2	
	31. 8.	0,024	0,001	2	
	15. 9.	0,013	—	1	
	22. 9.	0,017	—	1	

¹⁾ F_M bezeichnet in der bekannten Weise:

$$F_M = \pm \sqrt{\frac{\sum f^2}{n(n-1)}}$$

den mittleren Fehler des Mittelwertes.

Gesunde Pferde (Fortsetzung)

Prot. Nr.	Datum der Blutentnahme	Histaminbase γ /ccm	F _M	Anzahl der Auswertungen	Bemerkungen
	19. 11.	0,022	0,002	2	
	26. 11.	0,024	—	1	
20	23. 8. 45	0,019	0,001	3	Karpalbogengalle links
	29. 8.	0,018	0,000	2	
31	9. 1. 46	0,020	0,000	2	Tendovaginitis chronica indurativa der Beuger hinten rechts
	11. 1.	0,018	0,000	2	
53	22. 8. 46	0,022	0,002	2	o. B.
70	14. 11. 46	0,010	0,001	2	o. B.
71	5. 12. 46	0,005	0,000	3	o. B.
96	22. 4. 47	0,014			Abgeheilte Respirationskatarrh
99	12. 7. 47	0,017	0,000	2	o. B.
	14. 7.	0,011	0,001	2	
	15. 7.	0,013	0,000	2	
	16. 7.	0,012	—	1	
100	21. 7. 47	0,012			o. B.
	22. 7.	0,014			
104	20. 9. 47	0,014	0,001	3	o. B.
122	10. 9. 48	0,013	0,000	2	o. B.
123	11. 9. 48	0,025	0,001	3	o. B.
124	11. 9. 48	0,027	0,000	3	o. B.
128	14. 10. 48	0,022	0,000	3	o. B.
129	14. 10. 48	0,016	0,001	3	o. B.
131	17. 1. 49	0,020	0,001	3	Schlagverdickung am linken Sprunggelenk
132	17. 1. 49	0,016	0,000	2	Abgeheilte Strickwunde
133	17. 1. 49	0,017	0,000	3	Abgeheilte Papillomatosis
134	17. 1. 49	0,022	0,000	4	o. B.
135	19. 1. 49	0,042	0,002	3	Abgeheilte Verletzung in der linken Sprungbeuge
136	19. 1. 49	0,022	0,001	2	Abgeheilte Griffelbeinfraktur hinten rechts außen
137	19. 1. 49	0,024	0,001	3	Verdickung des Unterstüztungsbandes des Hufbeinbeugers vorn rechts
138	20. 1. 49	0,022	0,001	3	Abgeheilte Widerristfistel
140	4. 2. 49	0,012	0,000	3	Alte Subluxation des Kron gelenkes vorn rechts
141	8. 2. 49	0,017	0,001	4	Anatomiepferd
142	9. 2. 49	0,013	0,001	3	Stute zur Kastration
143	9. 2. 49	0,031	0,001	3	Abgeheilte Nageltritt vorn links
144	9. 2. 49	0,028	0,001	2	Chronische Tendinitis des Interosseus vorn rechts ohne Lahmheit
145	9. 2. 49	0,019	0,000	3	Chronischer Hautabszeß

Tabelle III. Fütterungsversuch

Prot. Nr.	Haferration	Datum der Blutentnahme	Histaminbase γ /ccm	F _M	Anzahl der Auswertungen
17	2 kg Hafer	20. 8.45	0,017	0,001	2
		27. 8.	0,013	0,001	2
		31. 8.	0,024	0,001	2
		15. 9.	0,013	—	1
		22. 9.	0,017	—	1
		19.11.	0,022	0,002	2
		26.11.	0,024	—	1
	4 kg Hafer ab 27.11.45	3.12.45	0,017	0,002	2
		10.12.	0,027	0,001	2
		22.12.	0,018	0,001	3
		29.12.	0,018	0,001	2
		5. 1.46	0,013	0,000	2
		12. 1.	0,025	0,002	2
		19. 1.	0,024	0,001	2
	6 kg Hafer ab 21.1.46	22. 1.46	0,024	0,000	2
		28. 1.	0,029	—	1
		29. 1.	0,035	—	1
5. 2.		0,032	0,002	2	
12. 2.		0,019	0,001	2	
2 kg Hafer ab 20.2.46	5. 3.46	0,036	0,001	3	
70	1 kg Hafer	14.11.46	0,010	0,001	2
	6 kg Hafer ab 16.11.46	18.11.46	0,010	0,000	3
	2 kg Hafer ab 19.11.46	19.11.46	0,010	0,000	2
		20.11.	0,017	0,000	2

Aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ergibt sich an Hand der 43 Blutproben von 31 untersuchten gesunden Pferden ein Mittelwert von 0,0190 γ /ccm bei einem Schwankungsbereich von 0,005—0,042 γ /ccm. Gegenüber einer früheren Publikation (Ammann 1949) liegt der Mittelwert um 0,001 γ höher, indem in der Zwischenzeit noch weitere Fälle geprüft werden konnten.

Im Fütterungsversuch ergab sich bei einer Tagesration von 2 kg Hafer — es ist dies die unsern Spitalpferden verabreichte Ration — ein Mittelwert von 0,0186 γ /ccm, erhalten aus 7 Blutproben in einem Zeitraum von 98 Tagen. Während weiteren 54 Tagen wurden 4 kg Hafer verabreicht und abermals 7 Blutproben entnommen. Der Mittelwert stieg auf 0,0203 γ und nach Verfütterung von 6 kg Hafer auf 0,0278 γ , erhalten aus 5 Blutproben

Tabelle IV. Hufrehe

Prot. Nr.	Datum der Blutentnahme	Histaminbase γ /ccm	F _M	Anzahl der Auswertungen	Bemerkungen
24	21. 9.45	0,031	0,001	2	Stark schmerzhaft, chronische Veränderungen, Ursache unbekannt
27	2. 10.	0,043	0,000	2	akute traumatische Rehe
	9. 10.45	0,011	0,000	4	
	11. 10.	0,015	0,002	2	
	24. 10.	0,016	0,001	2	
	31. 10.	0,017	0,002	2	
39	5. 4.46	0,028	0,005	2	akut, Ursache unbekannt
	19. 7.	0,025	—	1	
46	20. 7.46	0,051	0,001	2	akute Futterrehe
50	29. 8.46	0,046	0,003	2	akute Futterrehe
58	7. 10.46	0,010	0,001	2	akut, Ursache unbekannt
60	25. 8.46	0,025	0,001	2	akut, Ursache unbekannt
74	12. 12.46	0,008	0,000	2	akute traumatische Rehe
77	15. 1.47	0,012	0,001	2	akute Futterrehe
78	22. 1.47	0,015	0,001	2	Rezidiv, Ursache unbekannt
79	27. 1.47	0,012	0,001	2	akut, Ursache unbekannt
81	15. 2.47	0,038	0,000	3	akut, Darmentzündung
86	27. 3.47	0,009	0,001	2	akut, rückfällige Futterrehe (Prot.-Nr. 50)
89	19. 5.47	0,022	0,001	2	akut, Ursache unbekannt
94	8. 7.47	0,055	0,001	3	subakute traumatische Rehe
101	25. 8.47	0,009	0,000	2	akute Futterrehe
113	16. 1.48	0,025	0,000	2	akut, allergische Erscheinungen
	28. 12.47	0,024	0,001	2	
118	14. 3.48	0,011	0,000	2	akut, Ursache unbekannt
126	25. 9.48	0,034	0,001	4	akute Futterrehe
146	28. 2.49	0,014	0,000	2	Geburtsrehe
147	22. 3.49	0,043	0,001	3	akut, Ursache unbekannt

in einem Zeitraum von 22 Tagen. Hierauf verfütterten wir während 14 Tagen wiederum die Haferration 2 kg. Die am Schluß dieser Periode entnommene Blutprobe ergab einen Histamingehalt von 0,036 γ /ccm. Die Erhöhung des Mittelwertes bei der Ration von 4 kg Hafer, wie auch bei derjenigen von 6 kg, ist gegenüber der Tagesration von 2 kg gemäß t-Test (vgl. Seite 675) statistisch signifikant, stark gesichert. Die Erhöhung beim Übergang von 4 zu 6 kg Hafer ist signifikant, schwach gesichert.

Ein zweiter Fütterungsversuch erstreckte sich über 7 Tage, wobei die Ration von 6 kg Hafer nur während 3 Tagen gegeben

Tabelle V. Periodische Augenentzündung

Prot. Nr.	Datum der Blutentnahme	Histaminbase γ /ccm	F _M	Anzahl der Auswertungen	Anfall	Agglutination mit Leptospira
12	27. 6. 45	0,043	0,001	2	Rezidiv	Pomona 1 : 1000
	6. 7.	0,063	0,004	3		
22	5. 9. 45	0,016	0,003	3	Rezidiv	Grippe-typhosa 1 : 8000
	12. 9.	0,020	0,001	2		
	22. 9.	0,013	0,001	2		
	20. 10.	0,015	0,002	2		
	27. 10.	0,015	0,002	2		
40	11. 4. 46	0,021	0,000	2	Rezidiv	Australis 1 : 800
	18. 4.	0,015	0,001	3		
44	23. 5. 46	0,011	0,000	2	Rezidiv	Pomona 1 : 1600
49	29. 8. 46	0,022	0,000	3	I. Anfall	Grippe-typhosa 1 : 2000
56	27. 8. 46	0,028	0,001	2	Rezidiv	Grippe-typhosa 1 : 1600
	31. 1. 47	0,041	0,001	2		
57	6. 9. 46	0,044	0,001	2	Rezidiv	Grippe-typhosa 1 : 2000
63	17. 10. 46	0,018	—	1	I. Anfall	Grippe-typhosa 1 : 1600
73	11. 12. 46	0,012	0,001	2	I. Anfall	Grippe-typhosa 1 : 1600
80	9. 2. 47	0,007	0,000	2	Rezidiv	Grippe-typhosa 1 : 400
82	22. 2. 47	0,094	0,005	3	Rezidiv	Pomona 1 : 400
84	24. 3. 47	0,037	0,001	2	I. Anfall	Grippe-typhosa 1 : 500
87	29. 3. 47	0,029	0,002	2	Rezidiv	Grippe-typhosa 1 : 400
106	16. 10. 47	0,008	—	1	I. Anfall	Grippe-typhosa 1 : 800
112	22. 12. 47	0,023	0,000	2	Rezidiv	Grippe-typhosa 1 : 800
	30. 4. 48	0,022	0,000	2		
115	6. 2. 48	0,010	0,000	3	I. Anfall	Grippe-typhosa 1 : 2000
117	5. 3. 48	0,018	0,000	2	I. Anfall	Grippe-typhosa 1 : 800
119	30. 3. 48	0,102	0,000	3	I. Anfall	Australis 1 : 400
120	28. 5. 48	0,008	0,001	2	Rezidiv	Australis 1 : 2000
121	8. 6. 48	0,034	0,000	2	Rezidiv	Pomona 1 : 800
125	15. 9. 48	0,033	0,001	4	Rezidiv	Pomona 1 : 2000
130	16. 11. 48	0,011	0,000	4	Rezidiv?	Pomona 1 : 800
149	13. 5. 49	0,040	0,003	2	Rezidiv	Pomona 1 : 8000
	30. 5.	0,066	—	1		
152	24. 6. 49	0,024	—	1	I. Anfall	Grippe-typhosa 1 : 1000

wurde. Eine Änderung des Histamingehaltes im Blut ließ sich dadurch nicht erzielen.

Zunächst sei die Hufrehe einer näheren Prüfung unterzogen. 21 Pferde wurden untersucht, und aus 27 Blutproben ergab sich bei einem Variationsbereich von 0,008—0,055 γ /ccm ein Mittelwert von 0,0240 γ , der gegenüber dem von uns erhaltenen Normalwert von 0,019 γ /ccm laut t-Test nicht signifikant verschieden ist,

Tabelle VI. **Andere Augenzündungen**

Prot. Nr.	Datum der Blutentnahme	Histaminbase γ /ccm	F _M	Anzahl der Auswertungen	Bemerkungen
32	15. 1.46	0,020	0,002	2	Tendovaginitis. Ödem beider Augenlider
41	16. 4.46	0,013	0,000	4	Conjunctivitis rechts
54	4. 9.46	0,027	0,000	2	Rezidivierende Iridocyclitis exsudativa links. Blind rechts
61	12.10.46	0,021	0,001	2	Aseptische Pododermatitis und Augenzündung nach Kolik
88	27. 4.47	0,021	0,001	2	Iridocyclitis exsudativa rechts
102	27. 8.47	0,008	0,000	3	Iritis exsudativa links
103	20. 9.47	0,021	0,001	2	Keratitis links
116	7. 2.48	0,031	0,000	3	Conjunctivitis und Keratitis
154	4. 8.49	0,021	0,000	2	Conjunctivitis und Keratitis
8	7. 6.45	0,108	0,002	2	Brustseuche
	8. 6.	0,083	0,000	2	
	13. 6.	0,034	0,001	4	
	16. 6.	0,022	0,001	2	

Tabelle VII. **Brucellose**

Prot. Nr.	Datum der Blutentnahme	Histaminbase γ /ccm	F _M	Anzahl der Auswertungen	Bemerkungen
21	24. 8.45	0,016	0,002	2	Genickfistel rechts. Trächtig
	30. 8.	0,025	0,000	2	
	12. 9.	0,027	0,002	2	
	19. 9.	0,025	—	1	
	27. 9.	0,028	0,001	2	
	17.10	0,021	0,001	3	
	3.11.	0,024	0,001	2	
	21. 1.46	0,027	0,000	2	
26	6.10.45	0,028	0,001	3	Bursitis intertubercularis
	17.10.	0,029	0,002	2	
	29.10	0,034	0,001	3	
28	5.11.45	0,028	0,003	3	Genickfistel
	12.11.	0,029	—	1	
	20.11.	0,025	—	1	
	26.11.	0,024	—	1	
43	8. 5.46	0,013	0,001	2	Polyarthrit. Urticaria

Tabelle VIII. Verschiedene Krankheiten

Prot. Nr.	Datum der Blutentnahme	Histaminbase γ /ccm	F _M	Anzahl der Auswertungen	Krankheit	
42	27. 4.46	0,017	0,002	2	Urtikaria	
51	29. 8.46	0,025	0,002	2		
95	9. 7.47	0,022	0,000	4		
	16. 7.	0,021	0,000	2		
108	27.10.47	0,010	0,001	2		
139	22. 1.49	0,029	0,002	4		
153	12. 7.49	0,022	0,001	2		
	1. 8.	0,020	—	1		geheilt
33	18. 1.46	0,015	0,000	2		Morbus maculosus
148	29. 4.49	0,046	0,002	2		
151a	24. 6.49	0,022	0,000	3	a) vor und	
151b	27. 6.	0,016	0,000	2	b) nach Neo-Antergan	
38	13. 3.46	0,021	0,004	2	Darmkatarrh	
90	18. 5.47	0,020	0,001	2		
91	18. 5.47	0,019	0,001	2		
30	1.12.45	0,016	0,001	2	Myoglobinurie	
?	30. 4.46	0,018	0,001	2		
93	7. 6.47	0,016	0,001	2		
110	8.11.47	0,009	0,001	2		
23	3. 9.45	0,034	0,001	3	Einschußphlegmone	
	21. 9.	0,031	0,001	2		
	2.10.	0,024	0,002	2		
47	20. 7.46	0,025	—	1		
98	1. 7.47	0,017	0,000	6		
107	25.10.47	0,011	0,000	2		
29	21.11.45	0,032	0,002	2	Pneumonie	
	10.12.	0,017	0,001	2	geheilt	
59	7.10.46	0,010	0,000	2	Virusanämie	
					Tetanus	
76a	28.12.46	0,013	0,000	2	a) vor und	
76b	28.12.	0,022	0,000	2	b) nach Antistin und Serum- injektion	
18	16. 8.45	0,022	0,005	2	Strahlkrebs	
	18. 8.	0,020	—	1		
	25. 8.	0,022	0,001	2		
25	29. 9.45	0,037	0,001	2	Hufbeinfraktur	
	20.10.	0,018	0,001	3		
	27.10.	0,019	0,000	2		
150	16. 6.49	0,022	0,001	2	Schockerscheinungen, Pfählwunde	

jedoch knapp an der Grenze der Signifikanz liegt. Werden Mittelwerte nach den Ursachen zusammengestellt, ergibt sich folgendes Bild:

Futterrehe	(6 Blutproben)	0,0268 γ /ccm
Traumatische Rehe . .	(6 „)	0,0203 „
Geburtsrehe	(1 „)	0,014 „
Enterogene Rehe . . .	(1 „)	0,038 „
Allergie	(2 „)	0,0245 „
Unbekannte Ursache .	(11 „)	0,0240 „

Der für Futterrehe erhaltene Mittelwert 0,0268 γ /ccm ist vom Normalwert nicht signifikant verschieden. Aber auch bei ihm liegt der Unterschied knapp an der Grenze der Signifikanz.

Pferde mit periodischer Augenentzündung zeigten eine statistisch stark gesicherte, signifikante Erhöhung des Blut-Histaminspiegels, wobei 33 Blutproben von 24 Pferden einen Mittelwert von 0,0292 γ /ccm aufwiesen. Der Variationsbereich betrug 0,007 bis 0,102 γ /ccm.

Bei einer weiteren Gruppe von 9 Pferden mit verschiedenen Augenentzündungen, deren Blutproben mit Leptospiren nicht agglutinierten, ließ sich bei einem Variationsbereich von 0,013 bis 0,031 γ /ccm ein Mittelwert von 0,0203 γ errechnen, der vom Normalwert 0,0190 nicht signifikant abweicht.

Tabelle IX

Krankheit	Anzahl Blutproben	Mittelwert γ /ccm	Variationsbereich γ /ccm	Abweichung von gesund ist signifikant	Bemerkungen
Gesund	43	0,0190	0,005—0,042	—	
Hufrehe	21	0,0240	0,008—0,055	nein	
Periodische Augenentzündung	33	0,0292	0,007—0,102	ja	stark gesichert
Metastatische Augenentzündung	4	—	0,022—0,108	—	nur 1 Fall
Andere Augenentzündungen	9	0,0203	0,013—0,031	nein	
Brucellose	16	0,0252	0,013—0,034	ja?	stark gesichert, darunter jedoch eine trächtige Stute!
Verschiedene Krankheiten	37	0,0211	0,009—0,046	nein	
Total	163				

Bei einer metastatischen Augenentzündung infolge Brustseuche ließen sich außerordentlich hohe Werte bis zu 0,108 γ /ccm feststellen. Leider lag von dieser Krankheit nur ein Fall vor.

Bei der Brucellose liegt anscheinend eine stark gesicherte signifikante Erhöhung des Histamins vor. Mittelwert 0,0252, Variationsbereich 0,013 bis 0,034 γ /ccm.

Die in Tabelle VIII (verschiedene Krankheiten) zusammengefaßten Fälle weisen bei einem Mittelwert von 0,0211 γ /ccm keine signifikante Abweichung gegenüber der Norm auf, trotzdem in dieser Gruppe Krankheiten vorkommen, die nach französischen Autoren auf Antihistaminica gut ansprechen: Urtikaria, Morbus maculosus und Myoglobininurie.

Zusammenfassend seien die erhaltenen Mittelwerte und die Variationsbereiche in Tabelle IX aufgestellt.

E. Schlußfolgerungen

Der normale Histamingehalt des Blutes beim Pferd, nach der Methode Barsoum und Gaddum bestimmt, beträgt im Mittel 0,0190 γ /ccm. Dieser Mittelwert kann durch Verfütterung von größeren Mengen Hafer unzweifelhaft erhöht werden, jedoch nur, wenn die Mehrfütterung während längerer Zeit und in genügend großer Menge geschieht. Diese Frage wurde von uns in 2 Versuchen geprüft. Weitere derartige Versuche sind angezeigt.

Die Hufrehe, die auf die Behandlung mit Antihistaminica gut anspricht und deshalb auf der Basis einer Histaminose zu entstehen scheint, ergab einen höheren Mittelwert von 0,0240 γ /ccm, dessen Abweichung vom Normalwert laut t-Test streng genommen als nicht signifikant zu betrachten ist. Es liegt hier indessen, wie bereits angedeutet wurde, ein Grenzfall der statistischen Interpretation vor, indem der erhaltene t-Wert 1,988 nur ganz knapp unter $t_{0,05} = 1,995$ ($n = N_1 + N_2 - 2 = 68$) liegt.

Bei der periodischen Augenentzündung erscheint eine signifikante Erhöhung des Histaminblutspiegels statistisch gut gesichert. Trotzdem dieses Ergebnis für die Theorie Mintschew's (1938) spricht, darf die periodische Augenentzündung nicht als reine Histaminose betrachtet werden. Mintschew sah diese Augenentzündung in Bulgarien namentlich nach Umstellung in der Fütterung von Hafer auf Gerste und hauptsächlich auf Mais auftreten. Auch gelang es ihm, durch Histamininjektionen, sowie durch Einspritzungen von Blutplasma akut erkrankter Pferde experimentelle Iridocyclitiden zu erzeugen.

Wie in Tabelle V vermerkt ist, liegen unsern Untersuchungen und Berechnungen nur Fälle zugrunde, bei denen die Diagnose durch die Agglutinationsprobe mit Leptospiren gesichert ist. Darunter befinden sich auch Blutproben von bulgarischen Pferden, für deren Übersendung Herrn Prof. Mintschew, Sofia, herzlich gedankt sei. Danach scheint auch in Bulgarien die Leptospireninfektion eine Rolle zu spielen.

Ferner ist zu sagen, daß die auf Grund der Histamintheorie vorgenommene Behandlung der periodischen Augenentzündung mit Antihistaminica nicht so eindeutige Erfolge wie bei der Hufrehe zeigt. Neben Versagern (David, Darraspens, Augustinus) werden gute Resultate gemeldet (Amespil, Caricaburu) (zit. Cah. méd. vét. 17. 9. 48). Auch bei den auf unsere Veranlassung vorgenommenen Behandlungen mit Antistin wurden die gleichen Erfahrungen gemacht.

Danach läßt sich heute noch nicht feststellen, ob und in welcher Weise das Histamin in der Pathogenese der periodischen Augenentzündung eine Rolle spielt. Es ist sehr wohl möglich, daß die Rückfälle der periodischen Augenentzündung auf allergischer Grundlage beruhen und dabei Histamin gebildet wird. Werden die einzelnen Fälle der Tabelle V in dieser Beziehung untersucht, so ergeben sich folgende Mittelwerte:

9 Erste Anfälle	0,0278 γ /ccm
14 Rezidive	0,0292 γ /ccm

Es besteht keine augenfällige Abweichung.

Weitere Untersuchungen über die Pathogenese der periodischen Augenentzündung sind notwendig. Primär scheint eine Leptospireninfektion vorzuliegen, aber erst wenn die Augenentzündung und insbesondere die Rückfälle experimentell ausgelöst werden können, wird es möglich sein, auch die Rolle abzuklären, die das Histamin im Entzündungsablauf spielt.

Augenentzündungen, bei denen die Agglutinationsprobe mit Leptospiren negativ ausfiel (Tabelle VI), ergaben keine signifikante Abweichung vom Normalwert. Dabei nimmt eine metastatische Augenentzündung infolge Brustseuche eine Sonderstellung ein, weshalb sie von der Berechnung des Mittelwertes ausgenommen wurde. Der hohe, anhaltende Bluthistamingehalt ist auffällig, doch dürfen aus einem Fall allein keine bindenden Schlußfolgerungen gezogen werden.

Auch bei den Brucellosefällen (Tabelle VII) möchten wir die signifikante Erhöhung des Histaminblutspiegels vorderhand nicht

als für die Krankheit typisch betrachten, trotzdem sie statistisch stark gesichert ist. Es wirken in den von uns verarbeiteten Fällen noch andere Momente mit, die zu einer Erhöhung des Histamingehaltes führen könnten. Bei Pferd Nr. 28 mit Genickfistel lagen noch Sekundärinfektionen vor. Pferd Nr. 21 war trächtig. Strengers' Mittelwert $0,0653 \gamma$ Histaminbase pro ccm Blut trächtiger Stuten (vgl. Seite 676) zeigt gegenüber dem Wert $0,0250 \gamma/\text{ccm}$, den dieser Autor bei normalen Pferden fand, eine signifikante, stark gesicherte Erhöhung.

Unter den in Tabelle VIII zusammengefaßten verschiedenen Krankheiten sind vom Standpunkt der Allergie aus Urtikaria, Morbus maculosus und Einschußphlegmone interessant, während bei Myoglobinurie mit den Antihistaminica Behandlungserfolge gemeldet wurden. Es konnten jedoch noch zu wenig Fälle verarbeitet werden, um bestimmte Schlußfolgerungen zu erlauben. Es würde sich zweifellos lohnen, auch bei diesen Krankheiten Histaminblutspiegel-Bestimmungen in größerem Umfang vorzunehmen.

Zusammenfassend darf gesagt werden, daß nach unseren Untersuchungsergebnissen bei der periodischen Augenentzündung eine statistisch gut gesicherte Hyperhistaminämie festgestellt wurde, die aber nach dem heutigen Stand der Forschung nicht als Ursache, sondern nur als sekundäre Erscheinung im Verlauf der Krankheit angesehen werden darf, wie vermehrte Histaminbildung auch bei andern Entzündungsprozessen auftreten kann. Es ist möglich, daß ihr eine allergische Reaktion zugrunde liegt.

Strengers (1946) erhielt bei trächtigen Stuten eine statistisch stark gesicherte Erhöhung des Mittelwertes. Zan-zucchi (1942) stellte beim chronischen Lungenemphysem eine statistisch gut gesicherte Hyperhistaminämie fest.

Durch Verfütterung von größeren Mengen Hafer während längerer Zeit scheint der Histamingehalt des Blutes erhöht werden zu können, was an weiteren Versuchen zu überprüfen ist.

Schließlich ist zu sagen, daß Histamin im Körper sehr rasch abgebaut wird; der Nachweis einer temporären Hyperhistaminämie wird dadurch erschwert, daß die Blutentnahme nicht mit Sicherheit zur Zeit des höchsten Spiegels vorgenommen wird. Wahrscheinlich haben wir aus demselben Grund bei der Hufrehe einen Mittelwert erhalten, dessen Unterschied (Erhöhung) gegenüber der Norm kaum als schwach gesichert gelten kann.

Aus diesen Gründen sind wir der Ansicht, daß weitere Untersuchungen über den Bluthistaminspiegel am fruchtbarsten sein

werden, wenn mit experimentell erzeugten Krankheiten gearbeitet wird, und der günstige Augenblick für die Blutentnahme vorausbestimmt werden kann. In der vorliegenden Arbeit ist es uns nur teilweise gelungen, die eingangs gestellte Frage zu klären, ob und in welchem Maß Histamin bei der periodischen Augenentzündung und bei der Hufrehe eine Rolle spielt.

Aus den Literaturangaben und unsern eigenen Untersuchungen geht aber zweifellos hervor, daß das Histamin in der Pathogenese verschiedener Krankheiten eine Rolle spielt und somit nicht als Ursache eines bestimmten Leidens betrachtet werden darf.

Résumé

Lors de fluxion périodique, on a pu observer une hyperhistaminémie nettement marquée. Cette dernière ne constitue probablement pas la cause de la maladie, mais un symptôme secondaire, ainsi que dans d'autres processus inflammatoires. L'affouragement de grandes quantités d'avoine pendant de longues périodes a également relevé la teneur du sang en histamine. Avec la fourbure, le titrage a aussi augmenté, mais dans une si faible mesure, que l'écart de la norme peut être considéré comme insignifiant. L'histamine se décomposant rapidement dans le corps, sa teneur est probablement soumise à de fortes variations. Si l'on prélève du sang lors d'une faible teneur, l'écart avec la normale pourra se révéler minime. Peut-être doit-on rechercher dans ce phénomène l'explication d'un titrage peu élevé chez les animaux fourbus. D'autres recherches sur la teneur du sang en histamine devraient être entreprises en opérant sur des maladies expérimentales, ce qui permettrait de fixer à l'avance et de façon précise le moment favorable de la prise de sang. Les auteurs n'ont pu expliquer que partiellement le rôle joué par l'histamine dans la fluxion périodique et la fourbure. Les différentes recherches faites jusqu'à ce jour nous révèlent cependant que ce corps constitue un élément important de différentes maladies et qu'il ne peut être considéré comme l'agent d'une affection définie.

Riassunto

Nell'oftalmia periodica si potè accertare un'iperistaminemia statisticamente ben sicura; secondo lo stato attuale delle indagini, essa non è probabilmente una causa, ma un fenomeno accompagnatorio, come in altri processi infiammatori. Il foraggiamento con maggiori quantità di avena per un tempo più lungo potè

rialzare il contenuto istaminico del sangue. Nella podoflemmatite il valore istaminico si dimostrò bensì elevato, ma in misura così ridotta che la differenza di fronte alla norma può essere accertata solo debolmente. Poichè nel corpo l'istamina viene scomposta rapidamente, il suo contenuto nel corpo varia in misura notevole. Se il prelievo del sangue si effettua quando la pressione è bassa, la differenza del contenuto di fronte a quello normale può risultare minima. Questo sembra chiarire il valore poco elevato, riscontrato nella podoflemmatite. Altre indagini sarebbero raccomandabili nelle malattie provocate artificialmente e nelle quali si potrebbe prestabilire il momento favorevole per il prelevamento del sangue. Gli autori poterono chiarire solo in parte se l'istamina abbia un ruolo nell'oftalmia periodica e nella podoflemmatite; dalla bibliografia e dalle loro indagini risulta però che l'istamina è importante in parecchie malattie e che quindi non può essere considerato quale causa di una determinata malattia.

Summary

In periodical ophthalmia a statistically well defined hyper-histaminemia is observed, which, according to present knowledge is probably not the cause, but rather a concomitant of the disease, like in other inflammatory processes. The histamine concentration in the blood is also increased by permanent feeding of oats during a long period of time. The blood histamine is scarcely and not certainly above normal in laminitis. The values show probably considerable fluctuations as histamine is quickly decomposed. When blood is taken during a depression the concentration may be very little above normal. This may be the cause of the slight differences in cases of laminitis. Further investigations on the histamine level should be performed in experimental diseases, during which the blood specimens can be taken in well selected periods of time. The authors could only partially elucidate the question, whether histamine plays any rôle in periodic ophthalmia and laminitis. But the literature together with their own investigations prove that histamine is of a certain significance in various diseases, but not the causal agent.

Bei der Durchführung der biologischen Histamintestierung waren mittätig die Laborantinnen Frl. Ulrich, Frl. Bernauer, sowie die Herren Weidmann und Hüsler, denen wir für ihre wertvolle Hilfe unseren besten Dank aussprechen.

Literatur

Ahlmark, A.: *Acta physiol. Scand.* 9 (Suppl.) 28, 1944. — Åkerblom, E.: *Skand. Arch. Phys.* 68 (Suppl.) 1934. — Almasy, F. und Ammann, K.: *Schw. M. W.* 80, 180, 1950. — Ammann, K.: *Schw. Arch. Tierhkd.* 91, 691, 1949. — Anrep, G. V., Barsoum, G. S., Talaat, M. und Wieninger, E.: *J. Physiol. (Brit.)* 95, 476, 1939. — Augustinus, R.: *Diss. Lyon* 1945. — Barsoum, G. S. und Gaddum, J. H.: *J. Physiol. (Brit.)* 85, 1, 1935. — Bernheim, F.: *Arch. internat. Pharmacodynam. (Am.)* 46, 169, 1933. — Chen, G., Ensor C. R. und Clarke, I. G.: *J. Pharmacol. (Am.)* 92, 90, 1948. — Code, C. F.: *J. Physiol. (Brit.)* 89, 257, 1937. — Fisher, R. A.: *Statistical methods for research-workers*, London 1948. — Heußner, H.: *Schw. Arch. Tierhkd.* 90, 287, 1948. — Kwiatkowski, H.: *J. Physiol. (Brit.)* 100, 147, 1941. — Lindner, A.: *Stat. Methoden f. Naturwissenschaftler, Mediziner u. Ingenieure*, Basel 1945. — MacIntosh, F. C.: *Quart. J. exp. Physiol.* 28, 87, 1938. — Mintschew, P.: *T. R.* 44, 748, 1938. — Schild, H. O.: *J. Physiol. (Brit.)* 101, 115, 1942. — Strengers, Th.: *Diss. Utrecht* 1946. — Zanzucchi, A.: *Nuov. Ercol.* 47, 269, 1942. — Ref.: *Cah. Méd. Vét.* 17, 1, 1948 (ohne Autor).

Positive intrakutane Tuberkulinreaktionen und unspezifische Hautschwellungen beim Rind

Von Dr. G. Fromm, Kantonstierarzt, Malans-Chur

Das Endziel jeder staatlichen Rindertuberkulosebekämpfung ist die Tuberkulosefreiheit des Gesamtviehbestandes eines Landes. Dabei ist unter Tuberkulosefreiheit nicht nur das Nichtbestehen von tuberkulösen pathologisch anatomischen Veränderungen, sondern das Nichtvorhandensein jeder bovinen tuberkulösen Infektion zu verstehen. Dieser tuberkulosefreie Zustand kann auf verschiedenen Wegen erreicht werden. Je nach Verseuchungsgrad und je nach bestehenden Verhältnissen, welche von Land zu Land verschieden sind, wird man diese oder jene Bekämpfungsmethode zur Anwendung bringen müssen.

Tatsache ist jedoch, daß sämtliche Bekämpfungsverfahren, in welchen ohne Tuberkulinprobe gearbeitet wird, versagt haben. Andererseits hat die Erfahrung gelehrt, daß eine streng systematisch durchgeführte Bekämpfung der Rindertuberkulose mit Hilfe des Tuberkulins, sei es nun im Bangschen Verfahren oder im radikalen Tilgungsverfahren, schlußendlich mit absoluter Sicherheit zum Ziele führt.