

## Chemotaxine und Kapillarpermeabilität

In einer früheren Mitteilung haben wir gezeigt, dass entgegen anderer Auffassung in Bakterienkulturfiltraten chemotaktische und kapillarpermeabilitätssteigernde Wirkungen unabhängig voneinander vorkommen können<sup>1</sup>. Die von uns beschriebenen Polysaccharide mit hoher chemotaktischer Wirksamkeit<sup>2</sup> schienen dafür geeignet, diese Frage nochmals zu überprüfen. Es wurden eine Reihe von zum Teil hochgereinigten Polysacchariden vergleichend auf chemotaktische Wirksamkeit an Leukozyten *in vitro* und auf Erzeugung einer Trypanblauquaddel bei intrakutaner Injektion am Kaninchen nach MENKIN geprüft<sup>3</sup>. Die unterstehende Tabelle zeigt die erhaltenen Resultate.

Es ergibt sich aus ihnen, dass die am höchsten gereinigten Bakterien-Polysaccharide mit sehr ausgesprochener leukozytenemigrationsfördernder Wirkung in hohen Konzentrationen keine Quaddelreaktion auslösen. Das Fehlen eines solchen Effektes stimmt durchaus damit überein, dass in anderen Versuchen die gleichen Stoffe keinerlei hyperämisierende oder anderweitige lokale Reizwirkung an der Conjunctiva zeigen<sup>4</sup>.

Ebenso unwirksam ist ein Polysaccharid aus Placenta (SHEAR und PERRAULT).

Eine Glykoproteinfaktion aus Schwangerenharn ruft sowohl eine Wirkung an Leukozyten als auch eine solche an der Trypanblauquaddel hervor. Dass die Wirkungen auch hier nicht «einem Stoff oder einer wirksamen Struktur» zukommen, lässt sich dadurch zeigen, dass der leukozytenemigrationsfördernde Wirkungsanteil hitzestabil ist, während der permeabilitätsfördernde durch Erhitzen zerstört wird.

Tabelle

Präparat	Leukozyten- emigration wirksame Konzentration	Trypanblau- quaddel wirksame Konzentration
Polysaccharid aus <i>Serratia</i> Marcescens, SHEAR . . . . .	10 <sup>-8</sup>	O *
Polysaccharid aus <i>Proteus</i> , KAHNT . . . . .	10 <sup>-9</sup>	O
Polysaccharid aus Placenta, SHEAR und PERRAULT . . . . .	10 <sup>-6</sup>	O
Glycoprotein aus Schwangeren- urin, BENZ, unerhitzt . . . . .	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>
1 h 100°C erhitzt . . . . .	10 <sup>-5</sup>	O
Gastric Mucoid, WILSON, unerhitzt . . . . .	O	10 <sup>-5</sup>
1 h 100°C erhitzt . . . . .	O	10 <sup>-5</sup>
Mucoprotein, GOTTSCHALK, unerhitzt . . . . .	O	10 <sup>-5</sup>
1 h 100°C erhitzt . . . . .	O	10 <sup>-5</sup>
Serummucoide, RIMINGTON . . .	O	O
Bloodgroup Substance Low A, High H, SMITH . . . . .	O	O
Mucin aus Ovarialzysten, BENZ . . . . .	O	O

\* Geprüfte Höchstkonzentration 10<sup>-4</sup>.

Von den auf Leukozyten unwirksamen Stoffen zeigen nur zwei Präparate eine durch Neoanseran nicht beeinflussbare permeabilitätsfördernde Wirkung, Gastric-mucin (WILSON) und GOTTSCHALKS Mucoprotein. Das wirksame «Prinzip» ist hitzeständig. Verschiedene andere Mucoide zeigen keinerlei Wirkung.

Antagonistische Beeinflussung der permeabilitätsfördernden Wirkung durch an sich unwirksame Polysaccharide und Mucoproteine liess sich nicht auffinden. Die antagonistische Relation, die zum Beispiel bei der Leukocytenmigration und der Virus-Hämagglytination für GOTTSCHALKS Mucoprotein und SHEARS Polysaccharid nach unseren früheren Befunden besteht<sup>1</sup>, ist hier nicht vorhanden.

Es kann somit geschlossen werden, dass die chemotaktische und die kapillarpermeabilitätssteigernde Wirkung voneinander trennbare Wirkungseinheiten darstellen, die in einer chemischen Substanz nicht zwangsläufig gekoppelt sind. Damit soll nicht ausgeschlossen sein, dass ausnahmsweise beide dem gleichen Stoff zusammen können. Weiterhin ergibt sich, dass die chemotaktische Wirkung an Leukozyten mit grösster Wahrscheinlichkeit nicht mit einem «histaminartigen» Mechanismus in Zusammenhang steht. Die Analyse spezifischer Komponenten des Entzündungsvorganges hat diese Verhältnisse in exakter Weise zu berücksichtigen.

B. SCHÄR und R. MEIER

Wissenschaftliche Laboratorien der CIBA-Aktiengesellschaft, den 20. April 1955.

### Summary

Bacterial polysaccharides, which exhibit an intense specific stimulating effect on the migration of leucocytes, provoke no trypan blue reaction on the intracutaneous vesicle. Certain mucoproteins show both effects, others only provoke the formation of vesicles. Both reactions are thus separable components of the phenomenon of inflammation.

<sup>1</sup> R. MEIER, B. SCHÄR und F. KRADOLFER, Exper. 11, 180 (1955).

## Interaction of Serotonin and Lysergic Acid Diethylamide (LSD) in the Central Nervous System

It has been postulated that 5-hydroxytryptamine (serotonin, enteramine) plays an important role in the central nervous system in the maintenance of normal mental processes, and that a deficiency of serotonin or interference with its action may contribute to the production of mental disorders<sup>1</sup>. This postulate is based in part on the observations that serotonin occurs in the brain, and that lysergic acid diethylamide (LSD), which produces profound mental disturbances in man resembling those of schizophrenia<sup>2</sup>, is antagonistic to the effects of serotonin on various smooth muscles *in vitro*<sup>3</sup>.

In this communication we have described an antagonism by LSD of a central action of serotonin in the intact animal.

Serotonin was found to markedly potentiate the hypnotic action of hexobarbital in mice. This was

<sup>1</sup> D. W. WOOLLEY and E. SHAW, Proc. Nat. Acad. Science 40, 228 (1954).

<sup>2</sup> W. A. STOLL, Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 68, 279 (1947).

<sup>3</sup> J. H. GADDUM, J. Physiol. 121, 15 P (1953).

<sup>1</sup> R. MEIER, Helv. chim. Acta 34, 134 (1941).

<sup>2</sup> R. MEIER und B. SCHÄR, Exper. 10, 376 (1954).

<sup>3</sup> V. MENKIN "Newer Concepts of Inflammation" (Thomas, Springfield, Ill., USA. 1948).

<sup>4</sup> R. MEIER, P. DESAULLES und B. SCHÄR, Arch. exp. Path. Pharmakol. 224, 104 (1955).

shown by experiments in which the sleeping times of mice pretreated with serotonin were compared with those of mice injected with hexobarbital alone. Table 1 shows that mice given 20 mg per kilogram of serotonin 10 min prior to 100 mg per kilogram of hexobarbital slept for a considerably greater time than did animals given only the barbiturate.

Serotonin by itself in a dose of 20 mg per kilogram produced a mild depression, but doses as high as 100 mg per kilogram failed to produce hypnosis.

When serotonin was administered intravenously to mice which had just recovered from hypnosis induced by hexobarbital, the animals almost immediately fell asleep again. This shows that serotonin causes subhypnotic amounts of the barbiturate to become hypnotic. Thus, it acts like chlorpromazine and reserpine by increasing the sensitivity of the central nervous system to the barbiturate<sup>1</sup>, rather than like  $\beta$ -diethylaminoethyl diphenylpropylacetate (SKF 525-A) which potentiates the activity of many drugs by interfering with their rate of detoxication<sup>2</sup>.

Duration of hypnosis of hexobarbital in mice. Adult male mice were given the various drugs intraperitoneally. LSD (10 mg per kilogram) was given one hour before, and serotonin (20 mg per kilogram) given 10 min before hexobarbital (100 mg per kilogram). The duration of hypnosis is defined as the time from the loss to the return of the righting reflex. Values for duration of hypnosis are means  $\pm$  standard deviations. Figures in brackets refer to numbers of animals in each series.

Hexobarbital alone min	Hexobarbital + Serotonin min	Hexobarbital + LSD + Serotonin min
19 $\pm$ 6 (12)	61 $\pm$ 7 (8)	30 $\pm$ 5 (9)

When mice were given 10 mgm per kilogram of LSD prior to the serotonin, the potentiating effects of serotonin were markedly diminished (Table). LSD in doses of 5 mg per kilogram had an almost equivalent effect and definite antagonism to serotonin was observed with doses as low as 1 mg per kilogram. LSD by itself had little or no effect on the hypnosis produced by the barbiturate.

The observations described here are in accord with the concept that serotonin has an important function in the brain and that LSD produces its mental disturbances by suppression of some central action of serotonin.

P. A. SHORE, S. L. SILVER, and  
B. B. BRODIE

*Laboratory of Chemical Pharmacology, National Heart Institute, National Institutes of Health, Public Health Service, U. S. Department of Health, Education and Welfare, Bethesda, Md., March 10, 1955.*

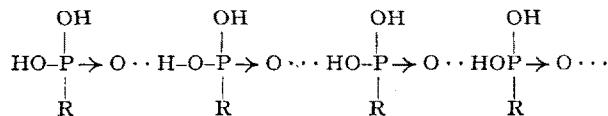
## Zusammenfassung

Serotonin (5-Oxytryptamin) wirkt bei der Maus als mildes Sedativum und steigert den hypnotischen Effekt von Evipan deutlich. Diese Wirkungssteigerung kann durch Lysergsäure-diäthylamid (LSD) antagonisiert werden. Dieser Befund stimmt mit der Ansicht überein, dem Serotonin komme eine physiologische Rolle im Gehirn zu und dass LSD möglicherweise durch antagonistische Wirkung gegenüber Serotonin Psychose verursachen kann.

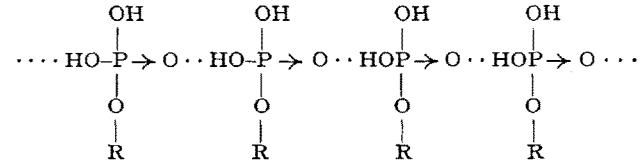
## Zum Wirkungsmechanismus des Histamins

Wir haben in früheren Publikationen<sup>1</sup> dargelegt, dass Histamin die Kapillaraktivität von Cetyl-Phosphorsäure-ester an der Grenzfläche Chloroform-Wasser ausserordentlich stark erhöht. Histamin ist in dieser Hinsicht einzigartig, indem von einer grossen Anzahl bisher geprüfter organischer Verbindungen ähnlicher und verschiedener Konstitution keine dessen Wirkung auch nur annähernd erreicht. Fast ebenso stark, jedoch in entgegengesetztem Sinne, ist die Wirkung des Kalziums und des Bariums sowie der Antihistaminverbindungen. Im Hinblick auf die physiologische Bedeutung des Histamins haben wir einige Versuche unternommen, den Mechanismus dieses Phänomens aufzuklären.

Nach KOSOLAPOFF<sup>2</sup> sind Phosphonsäuren in ausgedehntem Masse assoziiert und bilden lineare Ketten von der Struktur:

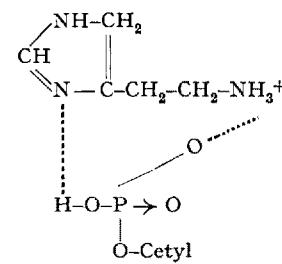


wobei der Zusammenhalt durch H-Brückenbildung zwischen den H-Atomen einer sauren Hydroxylgruppe und dem O-Atom der benachbarten Phosphonsäure bewirkt wird. Wir dürfen nun wohl annehmen, dass auch primäre Phosphorsäureester sich auf gleiche Weise durch H-Brücken assoziieren, so dass wir an der Grenzfläche Chloroformwasser einen Film mit der Struktur



haben, da ja bereits Cetylphosphat selbst eine Reduktion der Grenzflächenspannung bewirkt und demnach dieser Stoff an der Grenzfläche angereichert wird.

Diese laterale Adhäsion der Cetylphosphat-Moleküle ist nun in erster Linie massgebend für den Wert der Grenzflächenspannung, wie schon DANIELLI<sup>3</sup> in seinen Untersuchungen mit langkettigen Carbonsäuren hervorgehoben hat. Einer Verminderung dieser lateralen Kräfte entspricht demnach eine Depression der Grenzflächenspannung. Wenn nun Histamin diese gegenseitige Adhäsion herabsetzt, so ist dies durch Bildung einer ringförmigen Anlagerung desselben an den Phosphorsäureester erklärbar, wobei durch Ionenbindung sowohl als durch Wasserstoffbrücken ein Komplex von der Struktur:



<sup>1</sup> R. HIRT *et al.*, Arzneimittelforschung 2, 453 (1952); 3, 175, 297 (1953); 4, 372 (1954).

<sup>2</sup> G. M. KOSOLAPOFF, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3427 (1952); J. chem. Soc. London **1950**, 3535.

<sup>3</sup> J. F. DANIELLI, Proc. Roy. Soc. London 122B, 155 (1937).