

Pyrilamin wirkt auch hier 10mal stärker als Antazolin und beide *A.H.* hemmen die Wirkung «exogenen Histamins» stärker als die Wirkung von 48/80. *ACHR* wirkt etwas schwächer antagonistisch gegenüber «exogenem Histamin», ist jedoch gegenüber 48/80 ebenso stark wirksam wie die doppelte Dosis Antazolin und die 5mal niedrigere Dosis Pyrilamin. In dieser Versuchsanordnung erreicht *ACHR* demnach annähernd die Grössenordnung der Wirksamkeit spezifischer *A.H.*

Diskussion. Im Vergleich zu den Ergebnissen bei intrakutaner Applikation zeigt *ACHR* bei intraperitonealer Anwendung eine deutliche relative Zunahme der antagonistischen Wirkungsstärke. Diese Beobachtung wird durch folgende Überlegung erweitert: Bei Annahme einer annähernd gleichmässigen Verteilung der intraperitoneal injizierten Substanzen im Organismus innerhalb des Versuchszeitraumes kann die aus der Dosis berechnete Konzentration in g/g Gewebe überschlagsweise mit der Konzentration in g/ml bei intrakutaner Applikation verglichen werden. Dabei ergibt sich für die spezifischen *A.H.* gute Übereinstimmung der Wirkung bei beiden Applikationsarten. Die theoretische Gewebskonzentration von intraperitoneal injiziertem *ACHR* beträgt dagegen weniger als $\frac{1}{20}$ der bei intrakutaner Anwendung wirksamen Konzentration. Diese beträchtliche Differenz lässt vermuten, dass am Zustandekommen der antagonistischen Wirkung von intraperitoneal gegebenem *ACHR* auch indirekte Mechanismen wesentlich beteiligt sind. Es wird für möglich gehalten, dass die Nebennierenrinden-stimulierende Wirkungseigenschaft von *ACHR*⁶ dabei eine Rolle spielt.

Die erheblichen Wirksamkeitsdifferenzen der spezifischen *A.H.* gegenüber intrakutan injiziertem Histamin und 48/80 führen zu der Annahme, dass der Effekt des «Histaminfreisetzers» 48/80 nur zum Teil auf die Wirkung freigesetzten Histamins zurückzuführen ist. Neben den Auswirkungen primärer Zellschädigungen wäre eine Freisetzung auch andersartiger, nicht mit Histamin identischer Wirkstoffe, neben Histamin in Betracht zu ziehen. Der Mechanismus der hier beschriebenen antagonistischen Wirkung von *ACHR* wird daher eher in einer primären mittelbaren und unmittelbaren Beeinflussung der Gefässpermeabilität vermutet als in einer spezifischen Blockierung von Histamin. Dieser Annahme entsprechen die Beobachtungen anderer Autoren, dass durch *ACHR* die Gefässpermeabilität vermindert⁷ und die Kapillarresistenz erhöht⁸ wird.

Die erweiterte Arbeit wird ausführlich an anderer Stelle publiziert.

Wir danken Dr. E. J. DE BEER, The Wellcome Research Laboratories, Tuckahoe 7, N.Y., für die freundliche Überlassung von Versuchsmengen der Verbindung 48/80.

J. ALBERTY und RIITTA TAKKUNEN

Pharmakologisches Laboratorium der Arzneimittelfabrik «Lääketehdas Orion O.Y.», Helsinki, Finnland, den 24. Oktober 1955.

Summary

In experiments on the skin of the guinea pig, the monosemicarbazone of adrenochrome is shown to prevent increase of vascular permeability due to intradermal injection of histamine or «endogenous histamine» liberating substance 48/80. By simultaneous intradermal in-

jection with histamine or 48/80, it is equally effective as specific antihistamines in suppressing the skin reaction to 48/80, whereas the antihistamines are considerably stronger antagonists to exogenous histamine. Administered intraperitoneally, adrenochrome monosemicarbazone shows about the same order of antagonistic efficacy as the typical antihistamines. The findings are briefly discussed.

A Binding Site for Histamine in Hog Pyloric Mucosa

Evidence is now so convincing that the bulk of the histamine in a tissue is normally contained in its mast cells¹, that interest tends to become focussed on possible exceptions to this rule. One such unusual location for histamine appears to be in the mucosa of the pyloric portion of hog stomach².

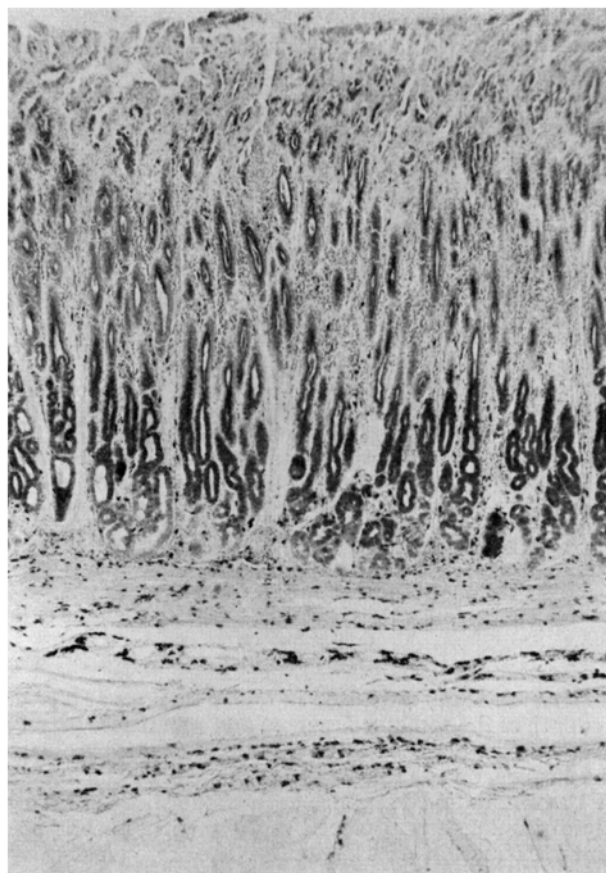


Fig. 1.—Paraffin section through mucosa and submucosa of pyloric portion hog stomach, fixed in Constantinides' fluid and stained with toluidine blue ($\times 55$). The numerous dark spots in the submucosa are the mast cells. A few mast cells occur in the deeper mucosa between the mucus glands which also stain metachromatically with toluidine blue.

Figure 1 shows, at low magnification, a vertical section through the mucosa and submucosa of the pyloric portion of hog stomach, fixed in the fluid recommended for mast cells by CONSTANTINIDES³ and stained with 0.1% aque-

⁶ H. VAN CAUWENBERGE, J. LECOMTE, P. FISCHER, M. VLIERS und J. GOBLET, Arch. internat. Pharmacodyn. 93, 317 (1953).

⁷ J.-L. PARROT, C. r. Soc. Biol. 144, 819 (1949).

⁸ Z. M. BACQ *et al.*, Arch. internat. Physiol. 57, 295 (1944); 59, 460 (1951). — J. ROSKAM *et al.*, Arch. internat. Pharmacodyn. 69, 348 (1944); 74, 162 (1947); J. Physiol. 108, 1 (1949). — J. LECOMTE und A. HERVE, Arch. internat. Pharmacodyn. 79, 109 (1949).

¹ J. F. RILEY and G. B. WEST, J. Physiol. 120, 528 (1953). — J. F. RILEY, Pharmacol. Revs. 7, 257 (1955).

² J. F. RILEY and G. B. WEST, J. Physiol. 130, 3P (1955).

³ P. CONSTANTINIDES, Science 117, 505 (1953).

ous toluidine blue. Even at this magnification the dense accumulation of mast cells in the submucosa is clearly visible. Under high power these cells are seen to contain granules which stain metachromatically (purple to red), the largest cells being related to the vessels which traverse the middle of the submucosa. A few similar, though smaller, mast cells accompany the loose connective tissue upwards between the tubular pyloric glands. In view of the obvious differences in mast cell content of mucosa and submucosa it was of interest to determine the relative values for histamine in these two layers.

Mast cells were counted in the paraffin sections, using a binocular Watson microscope of standard tube length, eye-piece $\times 8$, and objective $\times 50$, giving a final magnification of 600 diameters. Figure 2 records the average number of mast cells per 20 fields at each of 11 levels, from the surface of the mucosa to the base of the submucosa. The underlying muscle was not examined in detail since preliminary observations had shown it to contain very few mast cells and very little histamine.

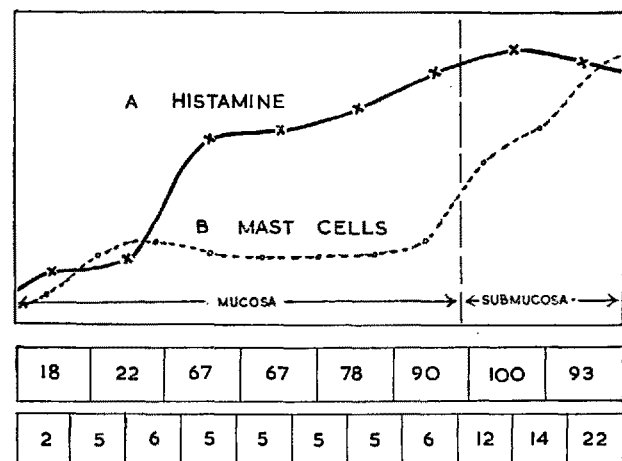


Fig. 2. — Relative histamine values (A) and mast cell contents (B) at various depths in the mucosa and submucosa of hog pylorus. It is clear that the sharp inflection in each curve occurs at a different level. Something other than mast cells is binding histamine in the deeper mucosa.

Histamine was estimated in frozen sections at 8 levels in depth of the combined mucosa and submucosa (Fig. 2). Fresh tissue, stripped of its muscle, was cut, parallel to the surface, on the freezing microtome after the manner of FELDBERG and HARRIS⁴, each tissue slice being then rapidly weighed and placed in 10% trichloroacetic acid for the extraction of its histamine. The subsequent assays were carried out either on the standard guinea pig ileum preparation or on the blood pressure of the atropinized cat.

If we consider first the findings for the submucosa, we see that the high mast cell content (average, 18 cells per field) has its counterpart in a correspondingly high value for histamine (average, 97 $\mu\text{g/g}$). This is in line with what we have found elsewhere. On the other hand, when conditions in the overlying mucosa are examined, it is evident that here the rapid fall off in the mast cell content (average, 5 cells per field) is *not* accompanied by a proportionate reduction in tissue histamine (average, 76 $\mu\text{g/g}$) until a region close to the surface of the mucosa is reached. There is, in fact, almost a fourfold difference

between the histamine-mast cell ratios in the submucosa and in the deeper mucosa. As stated above, we have good reason for believing that the histamine in the submucosa is due to its high content of mast cells; hence it is clear that something other than mast cells must be binding the histamine in the mucosa.

The most obvious choice for this second component which binds histamine in hog pyloric mucosa is the mucin of the goblet cells lining the lower two-thirds of the pyloric glands. Indeed, there is direct evidence that gastric mucin can bind histamine⁵. Like the mast granules this deeper mucin also stains metachromatically with toluidine blue, as does an occasional strand of mucus lying free in the lumen of the stomach, whereas the mucin of the surface cells and most of the excreted mucus stain orthochromatically (blue) with toluidine blue. It is unfortunate that we have as yet no method for fixing the histamine *in situ* to demonstrate its presence directly by histochemical techniques. The association of histamine with the metachromatically-staining mucus is thus at present a matter of inference rather than proof.

Yet it must not be assumed that metachromasia with toluidine blue is itself an indication of the ability of a tissue to bind histamine, and there is nothing to suggest a functional relationship between mast cells and gastric mucin. Cartilage which exhibits intense metachromatism with toluidine blue binds very little histamine, and when sections of the present material are stained by conventional methods for mucin—Bismark brown, mucicarmine and mucihaematin—the goblet cells stain deeply and the mast cells not at all. The precise reason for the high histamine content of the deeper portion of hog pyloric mucosa is not yet clear.

J. F. RILEY and G. B. WEST

Department of Pharmacology and Therapeutics, Queen's College, Dundee, Scotland, December 28, 1955.

Zusammenfassung

In verschiedenen Lagen der Mucosa und der Submucosa des Pylorusteils des Schweinemagens wurden Mastzellen gezählt und der Histamingehalt berechnet. Der hohe Histamingehalt lässt sich durch die entsprechend hohe Mastzellenzahl erklären. Die Mastzellenzahl fällt in der angrenzenden Mucosa steil ab, doch bleibt der Histamingehalt gleich hoch. Es ist möglich, dass in diesem Gewebe neben den Mastzellen auch das metachromatische Mucin der unteren Mucosa Histamin bindet.

⁵ K. NEUGEBAUER and J. SCHMID, Wien, Z. inn. Med. 30, 383 (1949).

Zentrale vegetative LSD-Effekte

Das von STOLL und HOFMANN¹ synthetisierte Diäthylamid der Lysergsäure (LSD 25) ist wegen seiner ausserordentlichen Wirksamkeit auf psychische Funktionen des Menschen schon seit Jahren Gegenstand psychiatrisch-experimenteller Untersuchungen. Im Vergleich zu den zahlreichen Veröffentlichungen über klinische Beobachtungen liegen über experimentell-pharmakologische LSD-Untersuchungen jedoch verhältnismässig wenig Arbeiten vor. Erst in neuerer Zeit hat das LSD

⁴ W. FELDBERG and G. W. HARRIS, J. Physiol. 120, 352 (1953).

¹ A. STOLL und A. HOFMANN, Helv. chim. Acta 26, 944 (1943).