

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.

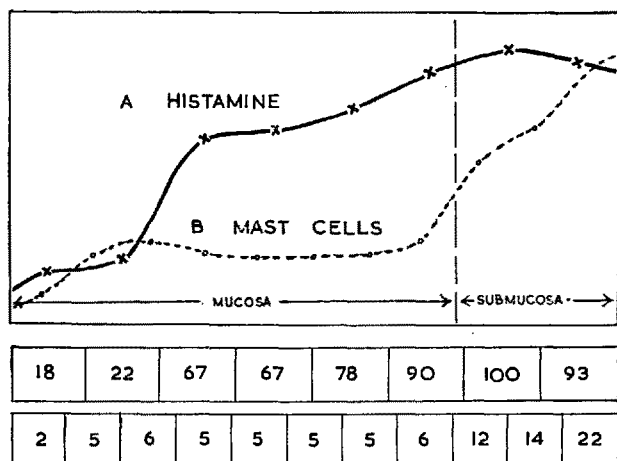


Fig. 2. — Relative histamine values (A) and mast cell contents (B) at various depths in the mucosa and submucosa of hog pylorus. It is clear that the sharp inflection in each curve occurs at a different level. Something other than mast cells is binding histamine in the deeper mucosa.

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).

wegen seiner antagonistischen Wirkung gegenüber 5-Oxytryptamin an verschiedenen Testobjekten auch in der Pharmakologie vermehrtes Interesse gefunden. Verschiedene innerhalb der letzten 10 Jahre in unseren Laboratorien gewonnene Beobachtungen zeigen, dass LSD darüber hinaus noch Wirkungen anderer Art entfaltet. Über einen Teil dieser Untersuchungen wurde bereits berichtet². Der Zweck dieser kurzen Mitteilung ist es, auf eine Reihe LSD-Wirkungen beim Kaninchen hinzuweisen, die uns in mehrfacher Hinsicht von besonderem Interesse erscheinen:

a) Zum Teil treten diese LSD-Symptome bereits nach ähnlich kleinen Dosen wie beim Menschen in Erscheinung.

b) Die verschiedenen LSD-Effekte beim Kaninchen lassen sich zwanglos als Folge eines *zentral ausgelösten sympathikotropen Reizsyndroms* deuten.

c) Ein gesteigerter Erregungszustand sympathischer vegetativer Zentren ist möglicherweise ein wesentlicher Faktor für die Entstehung gewisser psychischer Störungen, wie sie insbesondere auch nach LSD bekannt sind (cf. ferner Pervitin- und Amphetamin-«Psychosen», «anxiety»-Reaktionen unter Adrenalineinfluss usw.).

Nachstehend sind die Ergebnisse unserer bisherigen LSD-Untersuchungen an Kaninchen zusammengefasst:

1. *Wirkung auf die Körpertemperatur.* LSD bewirkt eine Erhöhung der Rektaltemperatur, worauf kürzlich auch HORITA und DILLE³ hingewiesen haben. Bei quantitativer Untersuchung fanden wir, dass schon 0,5 γ /kg intravenös bei Kaninchen wirksam sind. Dieser pyretogene Effekt ist dosenabhängig; Steigerung der Dosis führt zu Wirkungszunahme, die schliesslich in tödliche Hyperpyrexie übergeht. Wie mit Hilfe der Kalorimetrie festgestellt werden konnte, ist unter LSD primär die Wärmeabgabe beeinträchtigt, weshalb ein stoffwechselsteigernder Effekt durch freigesetztes Adrenalin als Erklärung wegfällt. Da LSD in den kleinen pyretogen wirksamen Dosen auch keine direkte periphere Gefässwirkung zeigt, muss die Störung im Wärmehaushalt zentral bedingt sein und nervös übermittelt werden. Dementsprechend fehlt am narkotisierten Tier die LSD-Wirkung auf die Körpertemperatur. Auch Vorbehandlung mit hydrierten Mutterkornalkaloiden hemmt bzw. unterdrückt den Temperaturanstieg durch LSD.

2. *Wirkung auf den Blutzucker.* LSD bewirkt an Kaninchen eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels, die mit einer Dosis von 50 γ /kg subkutan im Durchschnitt etwa 25% und mit 150 γ /kg subkutan etwa 55% beträgt. Auch dieser zuckermobilisierende Effekt erweist sich als eine zentral ausgelöste Reaktion, da zum Beispiel ein typischer Ganglienblocker wie Hexamethonium die LSD-Hyperglykämie hemmt. Der Effekt einer Adrenalininjektion auf den Blutzucker bleibt hingegen durch Hexamethonium unbeeinflusst. Vorbehandlung mit hydrierten Mutterkornalkaloiden hemmt bzw. verhindert den Blutzuckeranstieg durch LSD ebenfalls.

3. *Mydriatische Wirkung.* LSD hat ebenso wie beim Menschen auch bei verschiedenen Laboratoriumstieren und namentlich beim Kaninchen eine pupillenerweiternde Wirkung. Auch diese LSD-bedingte Mydriase lässt sich durch hydrierte Mutterkornalkaloide hemmen. In Versuchen an der Maus erwiesen sich ausserdem synthetische Sympathikolytika, wie Phentolamin sowie Chlorpromazin in gleicher Weise wirksam.

4. *Weitere Sympathikus-Effekte des LSD.* Die mit LSD behandelten Kaninchen fallen durch starke *Piloerektion*

auf, ein allerdings quantitativ nicht genau erfasstes Symptom, das aber ebenfalls auf zentrale Sympathikus-erregung hinweist. Das gleiche gilt für die unter dem Einfluss von LSD festgestellte *Pulsbeschleunigung und Erhöhung der Leukozytenzahl*. Die durch LSD bewirkten Veränderungen im *Elektroenzephalogramm* des Kaninchens (Verschwinden der Spindelaktivität und der langsamen Wellen) entsprechen ebenfalls der Auffassung eines fördernden Einflusses von LSD auf aktivierende Systeme.

Dem LSD-bedingten Bild einer zentralen Sympathikus-erregung lässt sich das durch Reserpin ausgelöste Syndrom einer zentralen Sympathikus-Hemmung bzw. -Abschirmung mit Überwiegen vagal gesteuerter Funktionen (Temperaturabfall, Sedation, Bradykardie, Miose usw.) gegenüberstellen⁴. Diese beiden Substanzen haben aber nicht nur im vegetativen Bereich, sondern auch in psychischer Hinsicht entgegengesetzte Effekte. Während die LSD-«Psychose» vorwiegend erethische Zeichen mit Anlehnung an den schizophrenen Formenkreis erkennen lässt, wirkt Reserpin nicht so selten depressiv. Ob LSD und Reserpin durch verschiedene Beeinflussung ein und desselben zentralen Mechanismus wirksam werden, ist eine offene Frage. Der zentrale 5-Oxytryptamin (= 5-OT)-Stoffwechsel rückt in diesem Zusammenhang in den Vordergrund. Reserpin bewirkt eine Verminderung des zerebralen 5-OT-Gehaltes⁵. Wie LSD auf den zentralen 5-OT-Stoffwechsel einwirkt, ist bis jetzt unbekannt. Solche Untersuchungen wären aber im Hinblick auf die psychischen LSD-Effekte wahrscheinlich wichtiger als die Befunde über den 5-OT-Antagonismus durch LSD an glattemuskuligen Organen, die auf zentrale Vorgänge nicht übertragen werden können. So hat zum Beispiel, wie schon kurz dargestellt⁶, das bromierte LSD (2-Brom-Lysergsäurediäthylamid = BOL 148) wohl eine etwas stärkere 5-OT-antagonistische Wirkung am isolierten Rattenuterus als LSD, jedoch keine psychotische Wirkung am Menschen. Dem Brom-LSD fehlt aber auch die zentrale Erregung des sympathischen Systems, und es kommt selbst in vielfach grösseren als den üblichen LSD-Dosen weder zu Temperatur- noch zu Blutzuckeranstieg.

E. ROTHLIN, A. CERLETTI, H. KONZETT,
W. R. SCHALCH und M. TAESCHLER

Pharmakologisches Laboratorium der Sandoz AG.,
Basel, den 30. Januar 1956.

Summary

d-Lysergic acid diethylamide (LSD 25) produces in rabbits a syndrome consisting of hyperthermia, hyperglycemia, mydriasis, pilomotor activation, cardiac acceleration etc. Analysis of these effects leads to the assumption of an increased sympathetic discharge induced by the central nervous action of LSD 25. Comparison of LSD 25 and reserpine shows opposite characteristics of these two drugs not only in the field of vegetative pharmacology but also concerning influence on psychic functions in man. The possibility should, therefore, be considered that an increased excitatory state of sympathetic centres by LSD 25 is a main factor in the pathogenesis of the well-known psychic disturbances produced by this amide in man.

⁴ H. J. BEIN, Exper. 9, 107 (1953). – J. A. SCHNEIDER, Amer. J. Physiol. 181, 64 (1955).

⁵ B. B. BRODIE, A. PLETSCHER und P. A. SHORE, Science 122, 968 (1955).

⁶ A. CERLETTI und E. ROTHLIN, Nature 176, 785 (1955).

² A. CERLETTI, Neuropharmacology II (J. Macy Foundation, 1955), im Druck.

³ A. HORITA und J. M. DILLE, Science 120, 1100 (1954).