

Tab. I

Number of parabiotic hamster	Duration of heteroparabiosis in days	Time of survival of sarcoma transplants in parabiotic mice in days	Results of transplantation Time of survival of sarcoma transplants in parabiotic hamsters
13b	2	12	failed to 'take'
14b	4	12	failed to 'take'
15b	4	12	failed to 'take'
43A	5	13	failed to 'take'
16b	4	13	failed to 'take'
26a	7	14	failed to 'take'
19b	5	15	failed to 'take'
27b	4	15	failed to 'take'
2a	6	16	failed to 'take'
7a	5	18	failed to 'take'
28a	4	19	failed to 'take'
12b	5	20	failed to 'take'
28A	4	20	failed to 'take'
21b	4	20	failed to 'take'
51A	4	20	failed to 'take'
17b	1	20	failed to 'take'
32A	1	26	failed to 'take'
40b	6	29	35 days and regression
130A	3	29	21 days and regression
1	4	30	38 days and regression
3	5	31	20 days and regression
31b	3	32	22 days and regression
139A	4	32	30 days and regression
118A	4	32	30 days and regression
143b	4	33	23 days and regression
10a	4	46	30 days and death

Tab. II

Number of parabiotic hamster	Duration of heteroparabiosis in days	Time of survival of sarcoma transplants in parabiotic mice in days	Results of transplantation Time of survival of sarcoma transplants in parabiotic hamsters injected with mouse spleen homogenizate
50A	4	31	38 days and death
39A	4	32	37 days and death
30A	3	32	43 days and regression
43b	4	33	102 days and death
18A	4	40	30 days and death
12a	3	42	46 days and death
14a	4	46	72 days and death

*Zusammenfassung.* Durch die Heteroparabiose Maus-Hamster wurde bei den Hamstern Toleranz auf Crockers Maussarkoma hervorgerufen. Der induzierende Einfluss der Heteroparabiose konnte nur dann beobachtet werden, wenn bei den parabiotischen Mäusen die vorher implantierte Geschwulst gut entwickelt war. Die heterotransplantierte Geschwulst zeigte ein rasches Wachstum nur dann, wenn Milzhomogenat einer geschwulsttragenden Maus in parabiotische Hamster injiziert worden war.

BARBARA KONIECZNA-MARCZYŃSKA

*Department of Biology and Embryology, Medical Academy, Kraków (Poland), April 17, 1961.*

## Untersuchungen an Ionenaustauschmodellen zum Verständnis der Physiologie biogener Amine.

### Austauschversuche an einem schwefelsäuregruppentragenden Harz zum Verständnis von sogenannten Histaminliberationsvorgängen

Zahlreiche Arbeiten der Literatur befassen sich mit den physiologischen Funktionen körpereigener saurer Polysaccharide wie Heparin, Chondroitinsulfat usw.<sup>1-5</sup>. Diese Polyelektrolyte besitzen den Charakter von Ionenaustauschern, und es ist daher anzunehmen, dass sie auf Grund dieser Eigenschaft an vielen pharmakodynamischen Vorgängen beteiligt sind. So ist zum Beispiel bekannt, dass solche saure Polysaccharide Basen, wie etwa biogene Amine (Histamin, Serotonin usw.), in der Form von Gegenionen fixieren.

Im Organismus dürften saure Polysaccharide einerseits die Funktion von «Trägersubstanzen» besitzen, indem sie entweder in Depots lokalisiert vorliegen (zum Beispiel in Form der aminreichen Mastzellen) oder aber als Mucoproteine, das heisst als Polysaccharid-Eiweisskomplexe, zirkulieren; andererseits sind solche Polysaccharide und andere wohl auch in die Organrezeptoren eingebaut. Da sie in beiden Fällen als Ionenaustauscher wirken können, erscheint es von besonderem Interesse abzuklären, wie sich diese biogenen Ionenaustauscher allgemein verhalten und welche funktionsbestimmenden Eigenschaften sie besitzen. Es ist anzunehmen, dass sich Depotpolysaccharide entsprechend ihrer unterschiedlichen physiologischen oder pharmakodynamischen Reaktivität von Rezeptor-Poly-

sacchariden nicht nur durch ihre Polysaccharidstruktur, sondern auch durch die Natur ihrer ladungstragenden Gruppen unterscheiden. So befinden sich beispielsweise in der Magenschleimhaut saure Mucopolysaccharide mit Schwefelsäuregruppen, während die Zellwände in den Geweben mancher Organe die carboxylgruppentragende Neuraminsäure in Form von Kohlehydrat-Eiweisskomplexen<sup>6</sup> enthalten. Ebenso weist die Tatsache, dass schwefelsaure Polysaccharide in Organen mit Entgiftungsfunktion (zum Beispiel Leber) in hoher Konzentration vorliegen, darauf hin, dass Polyelektrolyte an den spezifischen Funktionen solcher Organe massgebend beteiligt sein können.

Um über die physiologische und pharmakologische Bedeutung von im Körper ablaufenden Ionenaustauschvorgängen Aufschluss zu erhalten, erscheint es vorerst von Vorteil, anstelle der meist nicht in genügender «Reinheit» vorliegenden biogenen Austauscher synthetische Ionenaustauscher<sup>7</sup> als Modelle für körpereigene Depots bzw. Organrezeptoren heranzuziehen. In einer ersten Reihe von Versuchen wurde eine bestimmte Menge eines Ionen-

<sup>1</sup> H. GIBIAN, *Mucopolysaccharide und Mucopolysaccharidasen* (Deuticke Verlag, Wien 1959).

<sup>2</sup> R. D. HIGGINBOTHAM und T. F. DOUGHERTY, *Fed. Proc.* 16, 58 (1957).

<sup>3</sup> R. KELLER, *Arzneimittel-Forschung* 8, 390 (1958).

<sup>4</sup> J. F. RILEY, *Endeavour* 19, 4 (1960).

<sup>5</sup> E. WERLE und R. AMANN, *Klin. Wschr.* 34, 624 (1956).

<sup>6</sup> A. GOTTSCHALK, *Nature* 186, 949 (1960).

<sup>7</sup> H. DEUEL und K. HUTSCHNECKER, *Mitt. Lebensmittelunters. Hyg.* 46, 11 (1955).

austauschers mit schwefelsauren Gruppen<sup>8</sup> in der H<sup>+</sup>-Form jeweils mit einer Lösung geschüttelt, die neben Histamindihydrochlorid auch das Hydrochlorid einer anderen Substanz je in der Valzahl enthielt, die gleich der Kapazität der eingesetzten Menge des Ionenaustauschers war. Nach der Einstellung des Gleichgewichtes wurde durch die Anwendung der mittels potentiometrischer Titration erhaltenen Kurven bestimmt, zu wieviel Prozent die jeweilige Substanz neben Histamin vom Ionenaustauscher aufgenommen worden war<sup>9</sup>. Es wurde so eine durch Prozentwerte charakterisierte Selektivitätsreihe, bezogen auf Histamin als Bezugssubstanz, erhalten, wobei die Zahl also angibt, wieviele von 100 sauren Gruppen des Ionenaustauschers von Gruppen der diesbezüglichen Substanz neben Histamin besetzt worden sind.

*Prozentuale Äquivalentverteilung als Mass für die Selektivität gegenüber Histamin am schwefelsauren Dowex-Ionenaustauscher:*

(1) <i>d</i> -Glucosamin · HCl	5%
(2) NH <sub>4</sub> Cl	12%
(3) NaCl	13%
(4) KCl	15%
(5) MgCl	17%
(6) Adenin · 2 HCl	33%
(7) Adrenalin · HCl	37%
(8) CaCl <sub>2</sub>	37%
Histamin · 2 HCl	50%
(9) Priscoll · HCl	56%
(10) Mezcalin · HCl	58%
(11) Tryptamin · HCl	68%
(12) Pyribenzamin · 2 HCl	76%
(13) Spermin · 4 HCl	80%
(14) <i>n</i> -Octylamin · HCl	86%
(15) Privin · HCl	88%
(16) Antistin · HCl	91%

Alle Substanzen mit Werten oberhalb 50% sind bezüglich unserer Versuchsanordnung als Histaminliberatoren zu bezeichnen. Dieser Befund deckt sich weitgehend mit den im Tierversuch zu beobachtenden Wirkungen, indem unter Vernachlässigung anderer pharmakodynamischer Eigenschaften *in vivo* die gleichen Substanzen als Histaminliberatoren imponieren oder – zumindest an gewissen Rezeptoren – histaminähnlich wirken können. Die unterhalb 50% stehenden Substanzen sind weder im Harzversuch noch allgemein am Tier als typische Histaminliberatoren anzusprechen. Bietet man neben Histamin eine andere Substanz in grossem Überschuss an, so können unter diesen Umständen auch solche Substanzen zu einer Verdrängung von Histamin führen.

Ganz allgemein liefern die bisher vorliegenden Versuchsergebnisse Anhaltspunkte über Austauschvorgänge, wie sie an Depotstrukturen ablaufen dürften: Mit Hilfe einer einfachen Versuchsanordnung lassen sich Verbindungen im Hinblick auf ihr Histaminliberationsvermögen

charakterisieren. Ausserdem geben diese Untersuchungen wertvolle Auskünfte über die Resorptionsvorgänge in saurem Milieu gegenüber Ionenaustauschmembranen, wie sie zum Beispiel im Magen anzutreffen sind.

Betrachtet man die angegebene Selektivitätsreihe, so fällt besonders auf, dass die beiden Antihistaminika Antistin und Pyribenzamin als hervorragende Histaminliberatoren erscheinen. Beide Verbindungen vermögen Histamin am schwefelsauren Ionenaustauscherharz zu mehr als 75% einzutauschen. Der Schluss liegt nahe – und er steht nicht im Widerspruch zu *in vivo*-Resultaten –, dass es Verbindungen gibt, die zwar in Depots vorhandenes Histamin freizusetzen, am Erfolgsorgan dagegen die Rezeptorengruppen für den Zugang von Histamin zu sperren vermögen. Dass Antihistaminika Histamin freizusetzen vermögen, wurde übrigens auch von ARUNLAKSHANA<sup>10</sup> in Versuchen an isoliertem Lungengewebe festgestellt, wobei zum Beispiel Benadryl etwa gleich wirksam war wie der bekannte starke Histaminliberator «Compound 48/80». Für eine Testierung von Substanzen im Hinblick auf ihre Fähigkeit, mit biogenen Stoffen (Histamin, Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin) in Wechselwirkung zu treten, ist demnach sowohl ein Depotmodell als auch ein Erfolgsmodell notwendig: Austauschversuche an Ionenaustauschsystemen mit Carboxylgruppen (Acrylsäureharze, Speichelmucoproteine, Formylpektine) und mit Ampholytcharakter (Proteine) werden zur Zeit in den Kreis der Untersuchungen einbezogen.

*Summary.* Mixtures of histamine and other basic substances as hydrochlorides were added in equivalent amounts to an acid ion exchange system containing SO<sub>4</sub>-groups in the H<sup>+</sup>-form (Dowex 50 W × 2). After completion of the equilibrium, the amounts of both the free histamine and the competing substance were determined by potentiometric titration.

Values are presented for the relative amounts of each substance which are retained by the resin.

The results obtained show that histamine and a given competing substance are selectively distributed on the resin. The method may be useful as a test for the possible histamine-liberating capacity of biologically important substances.

K. KÜTTNER, H. MAJER, G. HUBER und R. JAUQUES.

*Forschungslaboratorium der CIBA Aktiengesellschaft, Pharmazeutische Abteilung, Basel, 21. April 1961.*

<sup>8</sup> Dowex 50 W × 2 (200–400 mesh), Kapazität 5 mÄqu./g trockenes Harz.

<sup>9</sup> Weitere methodische Einzelheiten vergleiche K. KÜTTNER, Dissertation Bern (1961).

<sup>10</sup> O. ARUNLAKSHANA, J. Physiol. 119, 47 P (1953).

## STUDIORUM PROGRESSUS

### Interaction of *t* Alleles at the *T* Locus in the House Mouse<sup>1,2</sup>

Studies of the complex *T* locus in the 9th chromosome of the house mouse have revealed a series of interesting facts<sup>3</sup>. The interactions of the dominant gene, *T*, with its numerous recessive alleles and of the different recessives with each other are of particular interest. *T* and several of the recessives are lethal when homozygous and the

different homozygotes die at different stages in development. *T* in combination with any of these recessive lethal

<sup>1</sup> This work was supported in part by Research Grant B-931 from the National Institutes of Health, U.S. Public Health Service, and in part by a grant-in-aid from the American Cancer Society.

<sup>2</sup> Part of the data reported in this paper were submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Arts at Bryn Mawr College, Bryn Mawr, Pa., by ANNA C. PAI who would like to express her deepest appreciation to Professor JANE M. OPPENHEIMER for her guidance during the course of the work.

<sup>3</sup> S. GLUECKSOHN-WAELSCH, Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 19, 41 (1954).