

special importance is the finding that 2.6 mM excess Ca produced an increase in the output of 5-HT to a level of 1.03 ± 0.29 ng per 30 min interval, whereas 10.4 mM excess Ca caused an even greater release of this amine to a level of 1.65 ± 0.35 ng per 30 min. Within those sites at which Ca evoked an increase in the release of 5-HT, physiological and behavioral changes in some instances accompanied the elevated activity of 5-HT. For instance, the cats often became drowsy, occasionally slept, or their body temperature declined and vasodilatation occurred.

In contrast to the results of experiments with brain slices⁹, our results obtained with unanesthetized cats show that a direct relationship exists between the level of extracellular ions and the release of 5-HT in the central

nervous system. This corresponds to the relationship found between the concentration of Ca and the release of noradrenaline and acetylcholine in the peripheral nervous system. Moreover, the output of 5-HT in the hypothalamus is dependent upon Ca in much the same way as the release of acetylcholine is dependent upon this ion within the cerebral cortex¹⁰. Taken together, these results suggest that an ionic mechanism is required for the synaptic release of 5-HT in the brain-stem and they support further the possible transmitter role for this biogenic amine.

Zusammenfassung. Kalzium-Ionen wurden mittels lokaler Perfusion im Hypothalamus von Katzen vermehrt. Der 5-HT-Gehalt der Durchströmungsflüssigkeit nahm im Verhältnis zur Konzentration der Kalzium-Ionen zu.

R. D. MYERS, W. L. VEALE¹¹
and D. B. BELESLIN¹²

Laboratory of Neuropsychology, Purdue University,
Lafayette (Indiana 47907, USA), 29 June 1970.

Release of 5-HT expressed in ng per 30 min interval

Control (19 sites)	Excess Ca (2.6 mM to 10.4 mM)		
	Increased 5-HT Release (12 sites)	Unchanged 5-HT Release (4 sites)	Decreased 5-HT Release (3 sites)
0.56 ± 0.11	$1.39 \pm 0.25^*$	0.75 ± 0.23	0.30 ± 0.09^b

Values are given as averages $\pm$ the standard error for the sites at which 5-HT output increased above the control level, remained unchanged, or decreased during the perfusion with a Krebs-Henseleit solution containing excess Ca. * Significantly different from control at 0.01 level. ^b Significantly different from control at 0.05 level.

⁹ T. N. CHASE, R. I. KATZ and I. J. KOPIN, *J. Neurochem.* 16, 607 (1969).

¹⁰ B. A. HEMSWORTH and J. F. MITCHELL, *Br. J. Pharmac.* 36, 161 (1969).

¹¹ Present address: Division of Medical Physiology, University of Calgary (Alberta, Canada).

¹² Present address: Institute of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Belgrade (Yugoslavia).

Totale Plasmaclearance von Na⁵¹Cr-ÄDTA] und Inulin-¹⁴C bei Ratten

Die Bestimmung der glomerulären Filtration mittels des sogenannten «steady state-Clearance»-Verfahrens stösst bei Ratten auf technische Schwierigkeiten. In vorliegender Arbeit wird geprüft, ob die sogenannte «slope»-Methode und das robuste Cr-Chelat des Äthylen-diamintetraacetats (Na⁵¹Cr-ÄDTA]), das bei Menschen zur Messung der glomerulären Filtration benutzt wird¹⁻⁵, hierfür in Frage kommen. Zum Vergleich wurde Inulin herangezogen, das nur glomerulär ausgeschieden und dessen totale Plasmaclearance mit seiner renalen Clearance gleichgesetzt wird.

Weibliche Albinoratten mit einem Körpergewicht von 185–200 g wurden i.v. mit Inulin-¹⁴C-Carboxylsäure (1,1 mg, 3 µCi) bzw. ⁵¹Cr-ÄDTA (5–15 µg, 3–10 µCi) injiziert und zu verschiedenen Zeitpunkten seziiert. Den ⁵¹Cr-Gehalt des Plasmas, der Organe und des Gesamtkörpers bestimmten wir mittels eines γ -Spektrometers, die ¹⁴C-Aktivität des Plasmas im Flüssigkeitsszintillator⁶. Aus der Figur ist der Verlauf der Plasmakonzentration und Ganzkörperaktivität der Substanzen zu ersehen. Die Daten, die zur Berechnung der totalen Plasmaclearance führten, sind in der Tabelle angegeben.

Die Zeitabhängigkeit der Plasmakonzentration von ¹⁴C und ⁵¹Cr lässt sich durch die Summe von zwei exponentiellen Terms wiedergeben. Da der zweite Term nur ca. 0,1% der schnell ausgeschiedenen Fraktion ausmacht, kann er vernachlässigt und der Verdünnungsraum sowie die totale Plasmaclearance aus den Werten für ⁵¹Cr-ÄDTA bis zu 120 min und für Inulin-¹⁴C bis zu 90 min berechnet werden (Tabelle). Der geringfügige Unterschied zwischen der biologischen Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von Inulin-¹⁴C und

⁵¹Cr-ÄDTA hat eine Signifikanzwahrscheinlichkeit von 0,03; Verdünnungsraum und totale Plasmaclearance dagegen sind nicht signifikant verschieden. Was die Ausscheidung von ⁵¹Cr-ÄDTA aus dem gesamten Körper betrifft, so ist die $T_{1/2}$ der ersten Exponentiellen mit der Plasmaclearance praktisch identisch (Figur). Nach 24 h ist der ⁵¹Cr-Gehalt der Organe gering; er beträgt in Leber und Niere 0,35 bzw. 0,15% der ⁵¹Cr-Dosis. Der an die Blutzellen gebundene ⁵¹Cr-Anteil ist in den ersten Stunden zu vernachlässigen, beträgt nach 24 h jedoch rund 50% der Gesamtblutaktivität. Die Frage, was dem langsamen Term der Plasmaclearance ursächlich zugrunde liegt, lassen wir offen. Radiochemische Verunreinigungen und – im Falle von ÄDTA – nicht cheliertes ⁵¹Cr könnten dabei eine Rolle spielen.

Da die totale Plasmaclearance von ⁵¹Cr-ÄDTA mit der des Inulins übereinstimmt und da weiterhin unsere mit der «slope»-Methode erhaltenen Werte für die totale Plasmaclearance mit den unter «steady state» Bedingungen gewonnenen Daten ($0,7-1,1 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 100 \text{ g}^{-1}$) über-

¹ J. BRÖCHNER-MORTENSEN, J. GIESE und N. ROSSING, *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 23, 301 (1969).

² E. S. GARNETT, V. PARSONS und N. VEALL, *Lancet* 1, 818 (1967).

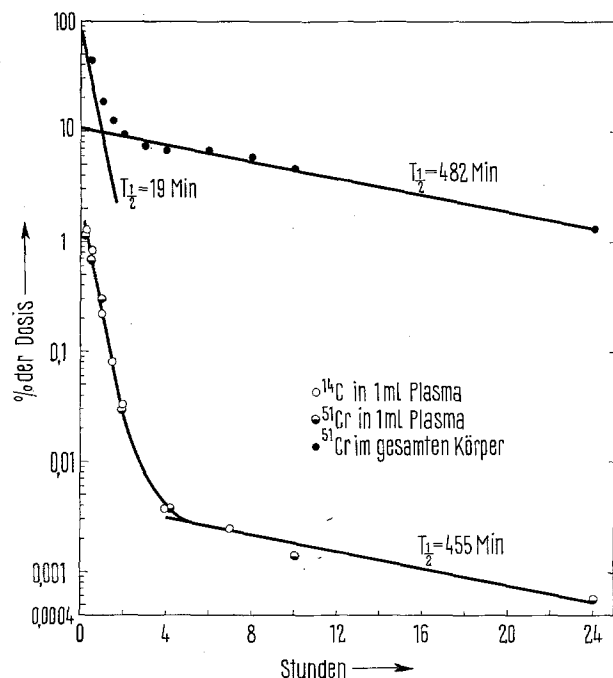
³ B. TRUNINGER, A. DONATH und M. KAPPELER, *Helv. med. Acta* 34, 116 (1968).

⁴ D. A. HEATH, M. S. KNAPP und W. H. C. WALKER, *Lancet* 2, 1110 (1968).

⁵ V. VORBURGER, H. RIEDWYL und F. REUBI, *Klin. Wschr.* 47, 115 (1969).

⁶ V. VOLF, A. SEIDEL und M. VLADÁR, *Atomkernenergie* 15, 141 (1970).

einstimmen⁷⁻¹⁰, kann die «slope»-Methode mit ^{51}Cr -ÄDTA für die Bestimmung der glomerulären Filtration der Ratte verwendet werden. Da die $T_{1/2}$ des ersten exponentiellen Terms für Plasma und Gesamtkörper praktisch identisch sind, könnte auch die Bestimmung von ^{51}Cr im Gesamtkörper als orientierender und mit geringer Beeinträchtigung der Ratten verbundener Test für die Glomerulumfunktion herangezogen werden.



Zeitliche Abnahme der Plasmakonzentration von Inulin- ^{14}C und ^{51}Cr -ÄDTA (Mittelwerte von je 5 Tieren) und des ^{51}Cr -Gehalts des gesamten Körpers (Mittelwerte von je 5–10 Tieren). $T_{1/2}$, biologische Halbwertszeit.

	Inulin- ^{14}C	Na[^{51}Cr -ÄDTA]
C_0 [% $\times \text{ml}^{-1}$]	2,43 (2,10–2,80)	2,11 (1,90–2,36)
V [$\text{ml} \times 100 \text{ g}^{-1}$]	22,24 (19,30–25,74)	25,62 (22,90–28,45)
$T_{1/2}$ [min]	18,0 (16,8–19,4)	20,2 (19,2–21,5)
P [$\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times 100 \text{ g}^{-1}$]	0,86 (0,74–0,99)	0,88 (0,79–0,98)

C_0 , Plasmakonzentration extrapoliert für $T = 0$;

V , $\frac{10^4}{C_0 \times \text{Körpergewicht}} = \text{Verdünnungsraum}$;

$T_{1/2}$, biologische Halbwertszeit;

P , $\frac{0,693 V}{T_{1/2}} = \text{totale Plasmaclearance}$.

Die Mutungsgrenzen ($P = 0,05$) sind in Klammern angeführt.

Summary. Plasmaclearance and whole body retention of Na[^{51}Cr -EDTA] and of inulin- ^{14}C have been determined in healthy rats. The total plasmaclearance of both compounds is identical and corresponds to the value of glomerular filtration rate in rats as determined under steady-state conditions.

A. SEIDEL und V. VOLF

Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum,
Postfach 3640, D-75 Karlsruhe 1 (Deutschland),
15. Juli 1970.

⁷ G. PETERS, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 235, 113 (1959).

⁸ K. MENG, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 246, 66 (1963).

⁹ W. SCHMUTZLER, O. HEIDENREICH, F. HAHN, K. LAEFF, H. LAEFF, H. GIERTZ und L. BAUMEISTER, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 255, 419 (1966).

¹⁰ A. M. HARVEY und R. L. MALVIN, Am. J. Physiol. 209, 849 (1965).

An Inhibitory Action of Caerulein on the Isolated Guinea-Pig Ileum

Caerulein possesses a powerful spasmogenic action on isolated preparation of the gastrointestinal tract of several laboratory animals. On the guinea-pig ileum, this action was observed by BERTACCINI et al.¹ and more thoroughly studied by CREMA (personal communication). In this preparation the threshold dose of caerulein seems to be lower than that of histamine, even if the latter induces a stronger contraction at the highest doses.

Furthermore, the spasmogenic action of the 2 drugs differs in that the peptide, besides eliciting an increase in tone, also produces an increase in rhythmic movements of the organ.

In the course of experiments concerning the interactions between caerulein and histamine on the guinea-pig ileum in vitro, an interesting phenomenon which is summarized in Figure 1 was observed.

Caerulein, which had the usual stimulant effect when administered alone, when given after a maximal dose of histamine showed an evident inhibitory action. This activity was satisfactorily proportional to the dose up to 50 ng/ml and no tachyphylaxis was observed. The inhibition, however, was always partial, even with con-

centrations up to 500 ng/ml. Under the same experimental conditions, histamine had no effect. This peculiar behaviour of caerulein, which can act simultaneously as a stimulant or as an inhibitor according to the different experimental conditions, was already observed as regards canine² and human gastric secretion³. In these tests the peptide, though acting as a stimulant when given alone, was a strong inhibitor on pentagastrin-induced secretion.

It is of interest that in preliminary experiments we observed that this inhibitory action on the guinea-pig ileum correlates satisfactorily with the inhibitory action on gastric secretion also in the field of some caerulein-like peptides. In fact the analogues of caerulein which inhibited gastric secretion showed this relaxing activity and the opposite was also true. Gastrin, even in concentrations

¹ G. BERTACCINI, G. DE CARO, R. ENDEAN, V. ERSAMER and M. IMPICCIATORE, Br. J. Pharmac. 34, 291 (1968).

² G. F. STENING, L. R. JOHNSON and M. I. GROSSMAN, Gastroenterology 57, 44 (1969).

³ A. M. BROOKS, A. AGOSTI, G. BERTACCINI and M. I. GROSSMAN, New Engl. J. Med. 282, 535 (1970).