

The Electrophoretic Distribution of Protein-bound Carbohydrates During Attacks of Asthma Bronchiale

In a previous communication¹, the correlation of protein-bound carbohydrates (PBC) and their electrophoretic distribution to bronchial asthma was examined. Two types of distribution were found, half of our cases showing no significant changes at all, the other half being of the 'albuminotropic type', closely correlated to eosinophilia. These results were obtained from patients while no attack was in progress. We were therefore interested in possible changes in the electropherograms of PBCs in patients during an asthmatic attack, in comparison with the findings between the attacks.

12 typical adult cases with severe asthma bronchiale were examined. The routine laboratory findings were normal (excepted occasional eosinophilia). The electrophoresis of the PBCs and their staining was performed according to KÖIW² with our modification. In 10 cases out of 12, a significant increase of the PBCs in the α -2-globulins was found. The significance was calculated to our own normal values.

The observed increase in the α -2-globulin fraction is of no specificity at all, but has been described (BERNASCONI³) after the administration of ACTH, and does not depend upon the functional integrity of the suprarenal cortex.

Indeed, cases of bronchial asthma of long duration and with severe and frequent attacks show a relative corticoid insufficiency. In our patients, the mean value of neutral 17-ketosteroids in urine was 7.6 mg/24 h (after application of Prednisone, even lower values were observed!).

In conclusion, we found in adult patients with severe asthma bronchialis, a transitory increase of PBCs in the α -2-globulins during the asthmatic attack. This could be explained as a result of the stress effect, followed by an output of ACTH. The relatively insufficient suprarenal cortex does not respond adequately and the asthmatic attack occurs.

We did not find an increase of the PBCs in the γ -globulin fraction; but it must be noted that the method used only reveals quantitative and not qualitative changes.

Attention must be drawn to the possibility that antibodies, containing PBCs and precipitating the attacks, may move together with the α -2-globulins, thus increasing their action. This is another explanation of our results.

T. KOLOŠ and J. KELLEN

Laboratory of the National Spa Štrbské Pleso and Laboratory of the National Spa Nový Smokovec (Czechoslovakia), February 9, 1959.

Zusammenfassung

Das elektrophoretische Glykoproteinogramm zeigt während schwerer Anfälle von Asthma bronchiale bei der Mehrzahl der Patienten eine signifikante Zunahme der Glykoproteine in der α -2-Globulinfraktion, was als Stresseffekt gedeutet wird. Zudem besteht die Möglichkeit, dass den Anfall auslösende Antikörper selber Glykoproteine enthalten und, da sie mit den α -2-Globulinen wandern, für die Zunahme dieser Fraktion verantwortlich sind.

¹ J. KELLEN and T. KOLOŠ, Exper. 14, 375 (1958).

² E. KÖIW and A. GRÖNWALL, Scand. J. clin. Lab. Invest. 4, 241 (1952).

³ C. BERNASCONI, Acta endocrinol. 25, 50 (1957).

Der Einfluss verschiedener Psychopharmaka auf den Bluthistamingehalt von Ratten

Über den Histamingehalt des Rattenblutes ist wenig bekannt, doch wird angenommen, dass er, verglichen mit anderen Tierspezies, ziemlich hoch sei. EMMELIN¹ fand 0,1–0,33 μ g/ml im Plasma, HALPERN² viel weniger (0,036 μ g/ml). ROSE und BROWNE³ fanden im Gesamtblut jedoch nur 0,035–0,06 μ g/ml.

Wir haben mit der kolorimetrischen Mikromethode von LOWRY *et al.*⁴ das Gesamthistamin im Vollblut und im Plasma von Ratten nach Extraktion mit Trichloressigsäure bestimmt und in Parallelversuchen mit der biologischen Methode von CODE⁵ am Meerschweinchendarm verglichen. Im Vollblut fanden wir bei jüngeren Ratten (150–200 g) $0,185 \pm 0,051$ μ g/ml Histamin, bei älteren Ratten (250–350 g) $0,236 \pm 0,022$ μ g/ml in guter Übereinstimmung beider Methoden. Das Plasma der jungen Tiere enthielt davon einen überraschend grossen Anteil von $0,071 \pm 0,0046$ μ g/ml Histamin. Da alle Thrombozyten durch 10 min Zentrifugieren bei 500 g und 10 min bei 1500 g entfernt wurden und die Thrombozyten der Ratten verschwindend wenig Histamin enthalten, kann dieser relativ hohe Anteil nicht durch Thrombozyten verursacht sein. Die quantitativen Verhältnisse sind daher denjenigen des Hundeplasmas (0,04–0,07 μ g/ml, BARSOUM und GADDUM⁶) ähnlich. Die Leukozyten scheinen ziemlich viel Histamin zu enthalten.

Die Wirkung der verschiedenen Pharmaka wurde an Rattengruppen von je 16–18 Tieren (150–200 g) im Zeitpunkt der stärksten Wirkung untersucht. Das Blut wurde durch Halsschnitt entnommen, in einem Gefäss mit Oxalat aufgefangen und sofort 2mal wie angegeben zentrifugiert. Nach 30 min Extraktion mit 30% Trichloressigsäure wurde nochmals während 20 min mit 1500 g zentrifugiert und der überstehende Plasmaextrakt mit der kolorimetrischen Methode nach LOWRY⁴ untersucht.

Durch Narkotika wurde der Histamingehalt im Plasma im Toleranzstadium unterschiedlich beeinflusst. Einstündige Äthernarkose senkte ihn auf 75% (Tabelle), während Chloroformnarkose wirkungslos blieb.

Typische Tranquilizer wie Reserpin oder Chlorpromazin verursachen eine deutliche Erhöhung um 14–25%. Da in unseren Versuchen der zeitliche Verlauf nicht untersucht wurde, kann der Unterschied zwischen beiden Pharmaka rein zufällig sein. Auch 1 h nach Numal ist Histamin im Plasma leicht erhöht.

Psychotomimetische Stoffe können den Histamingehalt erhöhen oder senken. Iproniazid hemmt nicht nur die Monoaminoxidase, sondern auch die Diaminoxidase (ZELLER *et al.*⁷, SCHAYER⁸) und damit den Histaminabbau. Dadurch, vielleicht aber auch durch erhöhte Histaminfreisetzung aus dem Gewebe, wird der hohe Blutgehalt nach 24 h (+ 44%) erklärt. Das deutlich erregende Amphetamin hat nach 5 h eine viel geringere Steigerung

¹ N. EMMELIN, Acta physiol. scand. 11, Suppl. 34, 1 (1915).

² B. N. HALPERN, Histamine, Ciba Foundation Symposium (Churchill, London 1956), p. 109.

³ B. ROSE und J. S. L. BROWNE, Amer. J. Physiol. 124, 412 (1938).

⁴ O. H. LOWRY, H. T. GRAHAM, F. B. HARRIS, M. K. PRIEBAT, A. R. MARKS und R. U. BREGMAN, J. pharm. exp. Therap. 112, 116 (1954).

⁵ C. F. CODE, J. Physiol. 89, 257 (1937).

⁶ G. S. BARSOUM und J. H. GADDUM, J. Physiol. 85, 1 (1935).

⁷ E. A. ZELLER, J. BARSKY, J. R. FOUTS, W. F. KIRCHFELMER und L. S. VAN ORDEN, Exper. 8, 349 (1952).

⁸ R. W. SCHAYER, J. biol. Chem. 203, 787 (1953).

Tabelle

Pharmaka	Dosis mg/kg	Wirkungsdauer h	Histamingehalt µg/ml	% des Normalhistamingehaltes	P
Normalplasma			0,071 ± 0,0046	100	
Äther		1	0,054 ± 0,0026	75	< 0,001
Chloroform		1	0,068 ± 0,0048	95	0,6
Reserpin	1,0	3	0,081 ± 0,0052	114	0,001
Chlorpromazin	10,0	3	0,088 ± 0,0060	125	< 0,001
Numal	0,1	1	0,078 ± 0,0072	110	0,02
Iproniazid	100,0	24	0,102 ± 0,0044	144	< 0,001
Amphetamin	5,0	3	0,080 ± 0,0031	113	< 0,001
Mescaline	25,0	4	0,066 ± 0,0121	92	0,1–0,2
LSD	2,0	2	0,045 ± 0,0052	63	< 0,001

(+ 13%) zur Folge; eine Hemmwirkung auf die Amin-oxydase ist unsicher. Die beiden bekanntesten Phantastika senken den Plasmahistamingehalt: *Mescaline* nur wenig und statistisch nicht sicher, aber *LSD* schon nach 2 h um 40%! Dieser Unterschied ist vor allem, verglichen mit der stark sedativen Wirkung der Antagonisten Reserpin, Chlorpromazin und Numal, interessant, da innerhalb dieser Gruppe eine Parallelität zwischen psychischer Wirkung und Histaminstoffwechsel besteht, was bei der Katecholamin- und Serotoninfreisetzung bekanntlich nicht der Fall ist.

Immerhin muss betont werden, dass die psychopharmakologischen Effekte aller untersuchten Stoffe keineswegs mit dem Plasmagehalt an Histamin vergleichbar sind. Doch wissen wir über die Beeinflussung der Bildung, der Freisetzung, des fermentativen Abbaus, der Ausscheidung des Histamins, wie auch über den zeitlichen Verlauf und den Ort dieser Wirkung noch sehr wenig.

P. G. WASER und M. ITZBICKI

Pharmakologisches Institut der Universität Zürich,
9. Februar 1959.

Summary

The concentration of histamine in plasma of rats is changed by injection of psychopharmacons as follows: decreased by narcotics (ether, chloroform) and phantastics (LSD, mescaline), increased by tranquilizers (reserpine, chlorpromazine) a hypnotic (numal) and psychotomimetics (iproniacide, amphetamine).

PRO LABORATORIO

Apparatus for Spectrophotometric Microtitration
Application to the Titration of Deuterohematin

In 1955, we built a small apparatus replacing the standard cell holder of a Beckman spectrophotometer Mod. DU, which allows concomitant measurement of the extinction and of the pH. A similar arrangement has been recently described by BOAZ and FORBES¹ for the 'Cary'

recording spectrophotometer. This encouraged us to publish the present note.

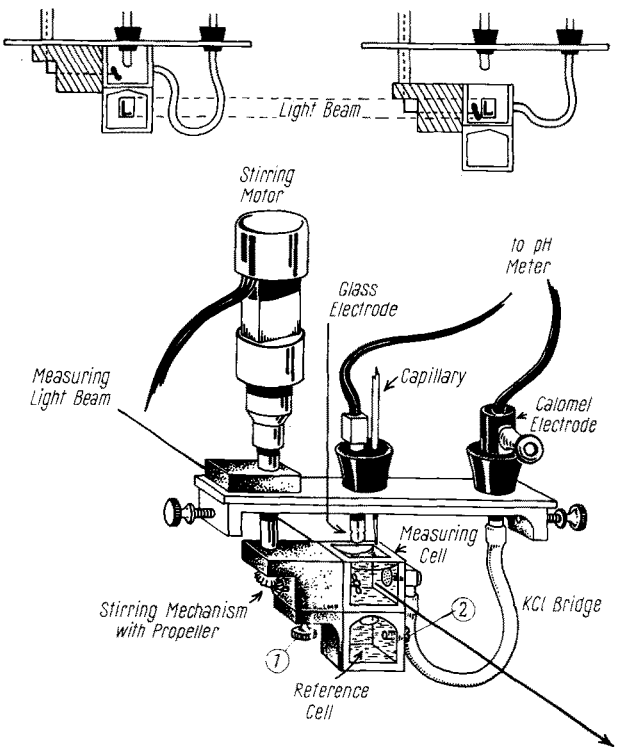


Fig. 1.—Sketch of the apparatus. The lock (made of brass) fits into the standard cell-holder compartment of a Beckman DU spectrophotometer. The lock carries: (1) the stirring motor, to which the cells (made of lucite) are attached; (2) a rubber stopper with the glass electrode and capillary from the micro-buret; and (3) a rubber stopper with a calomel electrode connected to KCl-bridge. The electrodes are by Beckman.—On top of the figure, the operation of the apparatus is schematically represented. For further explanations cf. the text.

The requirements of simplicity, light-tightness, and protection of delicate components (glass electrode and tip of microburet) demanded a minimum of moving parts. The sample and reference cells, made of lucite, are placed on top of each other and are movable in a vertical direction (Fig. 1). The glass electrode and the capillary tip of the

¹ H. E. BOAZ and J. W. FORBES, Anal. Chem. 30, 456 (1958).