

The Influence of Intraperitoneal Adaptation to Histamine on the Histamine Ulcerations in the Guinea-Pig¹

In previous investigations it was found that inhalatory and peritoneal adaptation to histamine (H) inhibits the histaminic and anaphylactic reactions in guinea-pig^{2,3}. In view of those findings, it seems to be of interest to investigate the sensitivity of the gastric wall to H in guinea-pigs adapted to that amine. It is well known that H is capable of producing gastric ulcerations in guinea-pigs⁴⁻⁷. In this paper we present the results of experiments concerning the influence of intraperitoneal adaptation to H on the ulcerogenic action of histamine.

Methods. Experiments were carried out on 40 female guinea-pigs, 300–500 g body weight.

Adaptation to histamine: Animals were adapted by the intraperitoneal method. Guinea-pigs were given daily injections of 0.2 mg/kg histamine dihydrochloride. The degree of temperature decrease in the rectum was employed as a test of sensitivity to H. If, a few days after the beginning of injections, temperature failed to show (10 min after injection) a decrease exceeding 0.2°C, the

stronger dose was applied. Each step of the increase of a dose amounted to 0.05 mg/kg. After four weeks the dose was increased to 0.4 mg/kg. This dose was given once daily for two weeks.

The sensitivity to H of controls and the degree of adaptation was tested in histamine aerosols as described by MAŚLIŃSKI et al.^{8,9}. Control animals were given daily intraperitoneal injections of 0.1 ml isotonic saline.

Histamine ulcerations: The histamine ulcerations were made by subcutaneous injection of 30 mg/kg of long-acting H. Histamine dihydrochloride was diluted in 1 ml of absolute ethanol and then suspended in 25% (weight per volume) beeswax in arachid oil, in the proportion of 10 mg H per 1 ml of base.

Results. The results are summarized in the Table. In the course of adaptation, three animals died. Two pregnant females were excluded from the control group. Seven from the control group died in shock a few minutes after the administration of long-acting H.

Five animals from the control group died within 24 h after the administration of H. The autopsy revealed partial or total autolysis of the stomach. All other animals were killed 72 h after the injection of long-acting H. The stomach and the duodenum were removed, opened along the large curvature and carefully examined. Two photographs show ulcerations of average size (Figure 1 and 2).

Discussion. The data presented indicate that animals adapted to H by means of intraperitoneal injections show a remarkable resistance to both the ulcerogenic action of H and to the histamine shock. This latter finding is in agreement with previous data concerning the histamine shock³.

There is the question concerning the mechanism by which the resistance to the ulcerogenic action of H is obtained. The solution of the question appears of importance because of an essential role of H in the stimulation of gastric secretion and perhaps in ulcer aetiology in man^{10,11}.

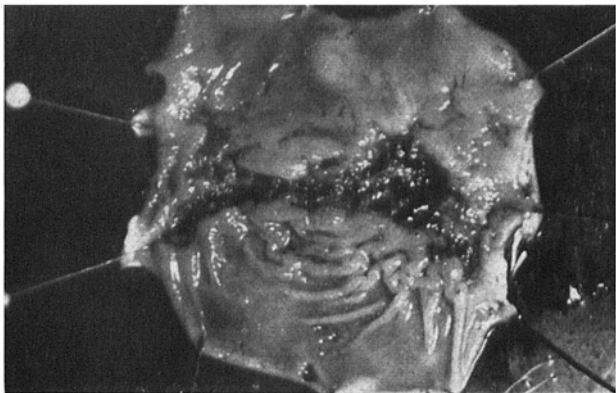


Fig. 1. Control guinea-pig. Stomach with ulceration made by injection of 30 mg/kg of long-acting histamine.

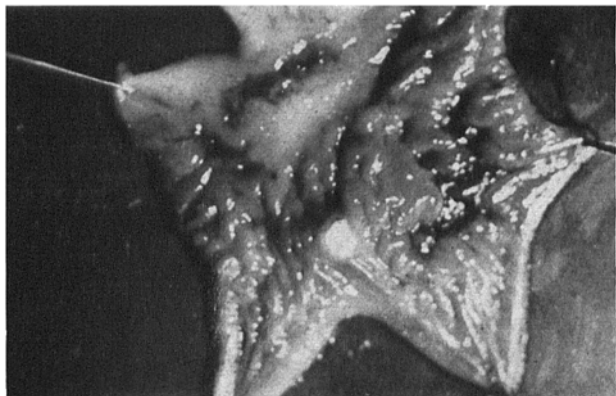


Fig. 2. Control guinea-pig. Stomach with many ulcerations made by injection of 30 mg/kg of long-acting histamine.

Group	No. of animals	Died	Ulcerations			
			Total	Stomach autolysis	Gastric	Duo-denal
Adapted	17	0	4	0	0	4
Control	18	7	11	5	4	2

¹ The work was supported by grants from the Polish Academy of Sciences.
² Cz. MAŚLIŃSKI, A. GULCZYŃSKI, and B. PIETRAŚ, *Exper.* 20, 90 (1964).
³ Cz. MAŚLIŃSKI, S. M. MAŚLIŃSKI, and H. WEINRAUDER, *Exper.* 19, 258 (1963).
⁴ H. MERKEL, *Beitr. path. Anat.* 106, 233 (1942).
⁵ J. WATT, *Gastroenterology* 6, 37 (1959).
⁶ T. J. OLOVSON, *J. int. Coll. Surg.* 13, 687 (1950).
⁷ A. W. WILLIAMS, *J. Path. Bact.* 63, 465 (1951).
⁸ Cz. MAŚLIŃSKI, J. M. WIŚNIEWSKA, A. WIDERSZAL, and A. MARCIŃSKI, *Post. Hig. Med. Dośw.* 16, 139 (1962).
⁹ Cz. MAŚLIŃSKI and J. M. WIŚNIEWSKA, *Post. Hig. Med. Dośw.*, in press.
¹⁰ C. F. CODE, *S. Clin. North America* 23, 1091 (1943).
¹¹ N. HENNING and L. NORPOTH, *Arch. exp. Path. Pharmac.* 167, 224 (1932).

This question is susceptible of two alternative explanations. One of them is that the influence of adaptation to H modifies the reaction of the parietal cells to H as revealed by lowered secretion of hydrochloric acid. The second alternative explanation is that adaptation to H alters the susceptibility of the gastric mucosa to the ulcerogenic acids secreted in a high concentration or in a great amount¹¹⁻¹³.

The present results failed to give any precise indications in this respect. It is desirable that the results of further investigations focused on that problem should contribute to its solution.

La respiration tissulaire chez les poissons: Etude des conditions optimales pour obtenir et mesurer une « respiration potentielle » sur broyats tissulaires

KREBS¹ en 1950, par ses travaux sur la respiration tissulaire chez les Mammifères a établi que le métabolisme propre à chaque espèce, est mieux reflété par l'expérimentation sur coupes que sur broyats tissulaires. L'intégrité des systèmes enzymatiques étant mieux respectée, la respiration des coupes est nettement plus importante. Depuis ces expériences, de nombreux liquides physiologiques ont été proposés. Lockwood² a pu reproduire une centaine de formules résumant les connaissances actuelles.

Dans le cas des Poissons, en particulier chez certains Cyprinidés d'eau douce, la consistance des organes rend aléatoire l'obtention de coupes d'épaisseur constante. Aussi l'étude de métabolisme respiratoire ne peut-elle s'effectuer de façon reproductible, que sur des homogénéisats. Cependant, les échanges gazeux de telles préparations restent toujours faibles et se prêtent peu à des études comparatives. En effet des différences légères dans la mesure des volumes d'oxygène absorbé, entraînent des erreurs considérables dans le calcul de l'intensité respiratoire. Nous avons donc essayé d'augmenter la consommation d'oxygène de tissus préparés selon cette technique par des conditions d'incubation appropriées. Nous avons été amenés à préciser la formule d'un liquide physiologique, susceptible d'assurer une respiration cellulaire active et reproductible, que l'on peut qualifier selon JACOB³, de « respiration potentielle ».

Matériel et Méthodes. Les expériences sont réalisées sur des Tanches mâles ou femelles⁴ âgées de 3 ans, *Tinca tinca* L., de 150 à 200 g, nourries suivant le même régime. Une première série de mesures a été effectuée en hiver, sur des sujets vivant à 5-6°, et une seconde série au printemps, sur des animaux vivant à 10-12°C. Le foie est rapidement prélevé sur des Poissons tués par décapitation, et recueilli sur de la glace. Le tissu découpé en menus fragments, est broyé au POTTER à 0°C pendant 1 min. La concentration adoptée est de 100 mg/ml.

La consommation d'oxygène est évaluée selon la technique de WARBURG. L'expérience est réalisée à 20°C. Les valeurs exprimées sont finalement rapportées au mg de matière sèche, par heure (détermination des teneurs en eau par dessiccation des tissus, sur Cl₂Ca anhydre, sous vide et à température ambiante).

Résultats expérimentaux. (a) *Influence du glucose et du saccharose.* Nous avons tout d'abord utilisé la solution de

Résumé. Les cobytes adaptés à l'histamine par voie intrapéritonéale sont protégés contre l'ulcère de l'estomac posthistaminique.

J. R. DMOCHOWSKI and Z. FILIP

*Department of General and Experimental Pathology,
School of Medicine, Lodz (Poland), October 7, 1963.*

¹² W. H. BACHRACH, M. J. GROSMANN, and A. C. IVY, *Gastroenterology* 6, 563 (1946).

¹³ J. H. NORTHROP, *J. gen. Physiol.* 9, 497 (1925/26).

Ringer-Krebs, ajustée au milieu intérieur des Cyprinidés⁵. Bien que ce liquide physiologique contienne tous les éléments ioniques indispensables, aux concentrations appropriées, les consommations d'oxygène restent faibles. Selon les observations de HOGEBOOM et SCHNEIDER⁶, l'homogénéisation en solution isotonique de glucides respecterait mieux l'intégrité des constituants cellulaires; nous avons alors ajouté ou substitué au liquide de Ringer du glucose ou du saccharose. Le Tableau I résume l'ensemble des résultats obtenus avec des broyats préparés et incubés dans ces conditions.

La lecture de ce Tableau montre une augmentation de la consommation d'oxygène de 38% dans le Ringer glucosé et de 81% dans le saccharose seul en solution isotonique et tamponnée à pH 7,5. Cependant, les échanges gazeux restent encore relativement faibles, nous avons cherché à accroître leur intensité par addition de divers activateurs du métabolisme.

(b) *Influence du pyruvate et du succinate.* Ces deux métabolites intermédiaires du cycle de KREBS, ont été utilisés soit en solution pure isotonique, soit en mélange avec du saccharose. De plus, dans les deux cas, nous avons

Tableau I. Consommation d'oxygène des broyats de foie de Tanche dans une solution de Ringer et de glucides (Janvier)

Milieu	Nombre d'expériences	QO ₂ moyens μl/mg/h	Augmentation % par rapport au témoin
Ringer (témoin)	6	0,21	
Ringer + Glucose 0,25 M	3	0,29	+38%
Glucose seul 0,25 M	8	0,33	+57% ¹
Saccharose seul 0,25 M	11	0,38	+81% ¹

¹ H. A. KREBS, *Biochem. Biophys. Acta* 4, 249 (1950).

² A. P. M. LOCKWOOD, *Comp. Biochem. Physiol.* 2, 241 (1961).

³ A. JACOB, Thèse Faculté des Sciences, Paris, no. 4689 (1962).

⁴ Des expériences précédentes avaient montré que l'intensité respiratoire est indépendante du sexe de l'animal.

⁵ Composition de la solution de Ringer adaptée aux tissus de Poissons; pH du liquide: 7,5. 1. Liquide isotonique 70 p., NaCl anhydre R.P. 0,136 M; KCl anhydre R.P. 0,002 M; CaCl₂ anhydre R.P. 0,001 M; 2. Tampon, NaHCO₃ R.P. 0,154 M 15p., KH₂PO₄ R.P. 0,160 M 1p.

⁶ G. H. HOGEBOOM et W. C. SCHNEIDER, in *Biochemist's Handbook* (Spon. édit., London 1961), p. 810.