

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Arzneimittelfabrik
"Lääketehdas Orion O.Y.", Helsinki, Finnland.

H-SUBSTANZ-FREISETZUNG UND ANAPHYLAKTISCHE REAKTION DER ISOLIERTEN TRACHEALKETTE DES MEERSCHWEINCHENS

Von

J. ALBERTY & L. HUURREKORPI

Aus Untersuchungen am isolierten Meerschweinchendarm ging hervor, dass die anaphylaktische Reaktion dieses Organs allein durch die Wirkung einer freigesetzten „H-Substanz“ zustandekommt (2). Versuche an isolierten Trachealketten von Meerschweinchen sollten Anhaltspunkte dafür ergeben, ob eine gleiche Beziehung zwischen H-Substanz-Freisetzung und Stärke der anaphylaktischen Reaktion auch für den anaphylaktischen Bronchialmuskelspasmus des Meerschweinchens angenommen werden kann.

METHODE

Sensibilisierte und nicht sensibilisierte Meerschweinchen zwischen 300 und 600 g Gewicht wurden verwendet. Sensibilisierung erfolgte einige Monate vor dem Versuch durch 2 intraperitoneale Injektionen von 0,1 ml frischem Hühner-eiklar in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung, verabreicht an 2 Tagen mit einem Tag Intervall.

Die Trachea des durch Entbluten getöteten Tieres wurde in Ringe geschnitten und 6-10 von diesen zu einer Kette zusammengebunden (*Castillo* und *De Beer* (8)). Das Präparat wurde in Tyrode- oder Krebs-Henseleit-Ringer-Lösung von 37° C suspendiert. Die Belastung betrug 2-300 mg. Isolierte Darmsegmente nicht sensibilisierter Meerschweinchen wurden in der üblichen Versuchsanordnung in

Tyrolöslösung suspendiert. Die Badvolumina betrugen 3,5 oder 4,5 ml. Die Reaktionen wurden über einen Frontalschreibhebel auf Russkymographion aufgezeichnet.

Histamin-bihydrochlorid wurde in verschiedenen Konzentrationen zur Badflüssigkeit gegeben, sowohl vor als auch nach Auslösung anaphylaktischer Reaktionen. Anaphylaktische Reaktionen wurden ausgelöst durch Zugabe von 2×10^{-6} bis 10^{-3} , in den meisten Versuchen 5×10^{-4} ml frischem Eiklar-Antigen pro ml Badflüssigkeit. Die Intensität dieser Reaktionen wurde verglichen mit der Wirkung der Suspensionsflüssigkeit des anaphylaktisch reagierenden Präparates („Schockflüssigkeit“), an einer isolierten Trachealkette oder einem isolierten Darmsegment eines nicht sensibilisierten Meerschweinchens („Testpräparat“). Kontraktionsstärken wurden dabei durch die gleichwirksamen Histamin-Konzentrationen als „Histamin-Äquivalente“ angegeben.

ERGEBNISSE

Versuche mit einer früheren Untersuchungen am isolierten Darm entsprechenden Technik (2), nach Auslösung einer anaphylaktischen Kontraktion die gesamte Schockflüssigkeit unverdünnt auf ein zweites isoliertes Trachealpräparat eines nicht sensibilisierten Meerschweinchens zu übertragen, brachten keine verwertbaren Ergebnisse. Die Empfindlichkeit des Testpräparates wurde beeinträchtigt, offenbar durch die wechselnde Belastung und den kurzzeitigen Kontakt mit Luft bei der Absaugung der Suspensionsflüssigkeit vor Übertragung der Schockflüssigkeit.

Die Trachealketten eines sensibilisierten und eines nicht sensibilisierten Meerschweinchens wurden daher im gleichen Organgefäß suspendiert. (*Versuchsreihe I*). Die Reaktionen beider Präparate wurden unabhängig voneinander registriert. Nachdem Antigenzufuhr eine Reaktion des sensibilisierten Präparates ausgelöst hatte, begann das Testpräparat etwa 20 bis 40 Sekunden später sich ebenfalls zu kontrahieren. Diese H-Substanz-bedingte Kontraktion verlief stets wesentlich protrahierter und blieb auch nach Erreichen eines konstanten Kontraktionszustandes beider Präparate wesentlich schwächer (vgl. *Abb. 1*). Im Mittel aus 5 Einzelversuchen betrug das Histamin-Äquivalent der H-Substanz-bedingten Kontraktion 25 % des Histamin-Äquivalents der anaphylak-

tischen Kontraktion (mittlere Abweichung $\pm 10,7$, mittlerer Fehler $\pm 4,8 \%$).

Die geringere Reaktion des Testpräparates konnte unter anderem darauf beruhen, dass eine möglicherweise zum mehr oder weniger grossen Teil mit Histamin identische H-Substanz durch Histaminase des Trachealgewebes (4) zerstört wurde. Um einen solchen Einfluss zu erkennen und gegebenenfalls auszuschliessen, wurde bei gleicher Versuchsanordnung in *Versuchsreihe II* jeweils 4 Minuten von Zugabe von Histamin oder Antigen der Histaminase-Inhibitor *B₁-Pyrimidin*¹ (4) in einer Konzentration von 10^{-6} g pro ml. Badflüssigkeit zugegeben. Im Mittel aus 4 Einzelversuchen betrug das Histamin-Äquivalent der H-Substanz-induzierten Kontraktion des Testpräparates 34 % des Histamin-Äquivalents der anaphylaktischen Kontraktion (mittlere Abweichung $\pm 7,1$, mittlerer Fehler $\pm 3,6 \%$) (Versuchsbeispiel in *Abb. 1*). Die Differenz der Mittelwerte aus Versuchsreihe I und II ist nicht signifikant (Zufallswahrscheinlichkeit der Differenz: $P > 0,2$) (Berechnung nach K. Patau (14)).

Wegen ihrer relativ trägen Kontraktionsweise und ihrer relativ geringen Histamin-Empfindlichkeit ist die isolierte Trachealkette kein ideales Präparat zur quantitativen Bestimmung einer Histamin- beziehungsweise H-Substanz-bedingten Aktivität der Schockflüssigkeit. Diese wurde daher in *Versuchsreihe III* am isolierten Meerschweinchendarm durchgeführt. *B₁-Pyrimidin* wurde wie in Versuchsreihe II zur Badflüssigkeit des isolierten sensibilisierten Trachealpräparates zugegeben. Nach Konstanz der anaphylaktischen Kontraktion, 18 bis 20 Minuten nach Auslösung, wurden 0,2 bis 0,4 ml der Schockflüssigkeit auf das isolierte in einem anderen Versuchsfass suspendierte Darmpräparat übertragen (Versuchsbeispiel in *Abb. 2*). Die durch Schockflüssigkeit hervorgerufene Kontraktion des Darmes verlief meist wesentlich langsamer als eine entsprechende durch Histaminzugabe hervorgerufene Kontraktion (siehe *Abb. 2*). Im Mittel aus 6 Einzelversuchen

¹ 2-Methyl-4-Amino-5-Aminomethyl-pyrimidin-dihydrochlorid.

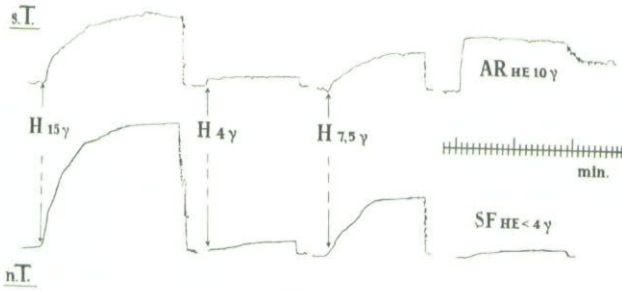


Abbildung 1.

Obere Reihe Trachealkette eines sensibilisierten („s.T.“), untere Reihe Trachealkette eines nicht sensibilisierten Meerschweinchens („n.T.“), beide im gleichen Organgefäß (Volumen 4,5 ml). 4 Minuten vor jeder Histamin- beziehungsweise Antigengabe Br-Pyrimidin 10^{-6} g/ml zur Badflüssigkeit.

H: Histamin-bihydrochlorid, Dosen in μg .

HE: Histamin-Äquivalente (in μg Histamin-2HCl) der AR- und SF-Kontraktion.

AR: Anaphylaktische Reaktion; beachte Kontraktionsgeschwindigkeit im Vergleich zu H-Kontraktionen. Unvollständige Regression nach Auswaschen.

SF: Durch Schockflüssigkeit verursachte Kontraktion des nicht sensibilisierten Präparates; das Histamin-Äquivalent dieser Kontraktion beträgt hier < 40 % des Histamin-Äquivalents der anaphylaktischen Kontraktion.

betrug das Histamin-Äquivalent der H-Substanz-bedingten Darmkontraktion 14 % des Histamin-Äquivalents der anaphylaktischen Kontraktion des Tracheapräparates (mittlere Abweichung $\pm 10,3$, mittlerer Fehler $\pm 4,2$ %). Die Differenz mit dem in Versuchsreihe I erhaltenen Mittelwert ist nicht signifikant. Die Differenz mit dem Mittelwert aus Versuchsreihe II kann bereits als signifikant angesehen werden (Zufallswahrscheinlichkeit $P=0,01$). Dieser relativ kleine Unterschied könnte einer verschiedenen Konzentrations-Wirkungs-Beziehung von H-Substanz an beiden Testorganen zugeschrieben werden und war für die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung ohne entscheidende Bedeutung.

Zur Kontrolle wurde in der gleichen Versuchsreihe III die Aktivität der Badflüssigkeit des sensibilisierten Präparates nach Zugabe von Histamin am isolierten Darm getestet. Die Versuchsbedingungen waren die gleichen wie bei der Prüfung

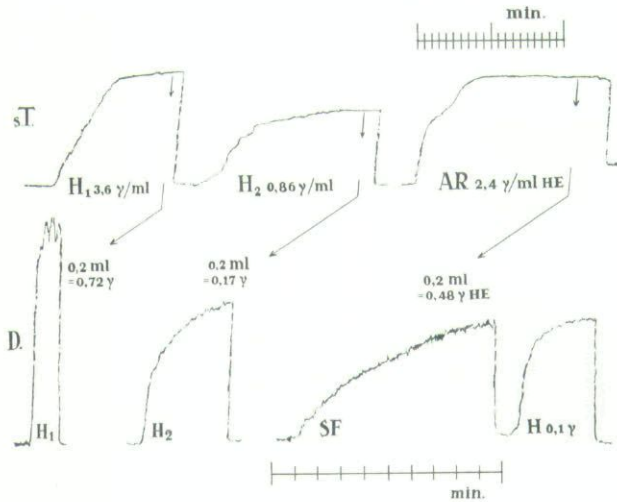


Abbildung 2.

Obere Reihe („s.T.“): Trachealkette eines sensibilisierten Meerschweinchens. Badvolumen 3,5 ml. 4 Minuten vor jeder Histamin- beziehungsweise Antigengabe 10^{-6} g/ml B₁-Pyrimidin zur Badflüssigkeit (im Bild nicht angegeben).

H₁, H₂: Histamin bihydrochlorid, Konzentrationen in $\mu\text{g/ml}$ Badflüssigkeit.

AR: Anaphylaktische Reaktion; beachte die initiale Kontraktionsgeschwindigkeit in der AR im Vergleich zu H-Kontraktionen. Unvollständige Regression.

HE: Histamin-Äquivalent der anaphylaktischen Kontraktion, hier 2,4 $\mu\text{g/ml}$.

Bei ↓ Entnahme von Suspensionsflüssigkeit zur Testung am isolierten Darm (siehe untere Reihe).

Untere Reihe („D.“): Parallelversuch am isolierten Darm eines nicht sensibilisierten Meerschweinchens. Badvolumen 4,5 ml.

H₁, H₂: Wirkung von 0,2 ml der entsprechenden Suspensionsflüssigkeit des Tracheapräparates, Histamingehalt als Dosis in μg .

H: Wirkung direkt zur Badflüssigkeit gegebenen Histamins (Dosis in μg).

SF: Wirkung von 0,2 ml Schockflüssigkeit der Trachea. Beachte Kontraktionsverlauf, typisch für „slow reacting substance“. Die Wirkung von 0,2 ml Schockflüssigkeit = 0,48 μg HE entspricht am Darm nur der Wirkung von 0,1 μg zugegebenen Histamins = 21 % des Histaminäquivalents der anaphylaktischen Kontraktion. Die entsprechenden Werte für H₁ und H₂, verglichen mit der Wirkung direkt zugegebenen Histamins, betrugen in diesem Versuch 87 und 94 %.

der Schockflüssigkeit-Aktivität (siehe Versuchsbeispiel in Abb. 2). In 18 Einzelbestimmungen wurde dabei im Mittel 83 % der errechneten Histamin-bedingten Aktivität wiedergefunden (mittlere Abweichung ± 18 %, mittlerer Fehler $\pm 4,3$ %). Die Differenz dieses Wertes mit allen Ergebnissen der Aktivitätsbestimmungen von Schockflüssigkeit (Versuchsreihen I, II, III) ist hoch signifikant (Zufallswahrscheinlichkeit $P < 0,0002$).

In manchen Fällen konnte an einem Trachealpräparat mit einer zweiten höheren Antigendosis eine zweite anaphylaktische Reaktion ausgelöst werden wie es auch für die anaphylaktische Reaktion des isolierten Meerschweinchendarmes (1) und -uterus (2,9) beschrieben wurde.

In $\frac{3}{4}$ aller Versuche war die anaphylaktische Kontraktion der Trachealkette wesentlich langsamer auswaschbar als histaminbedingte Kontraktionen und eine partielle Verkürzung blieb häufig bestehen (siehe Abb. 1 und 2). In diesen Fällen blieb auch die Histamin-Empfindlichkeit des Präparates danach anhaltend stark reduziert.

DISKUSSION

Die Beobachtungen zeigen, dass aus dem Gewebe der isolierten Trachealkette des Meerschweinchens bei der anaphylaktischen Reaktion „H-Substanz“ freigesetzt wird, welche auf glatte Muskulatur kontrahierend wirkt. Die schlechte Auswaschbarkeit der anaphylaktischen Kontraktion, die relativ langsame Wirkung und Auswaschbarkeit der Schockflüssigkeit am isolierten Darm, und das Fehlen eines deutlichen Einflusses von anwesendem Histaminase-Inhibitor geben Anhaltspunkte dafür, dass es sich bei der anaphylaktischen Kontraktion dieses Präparates zu einem beachtlichen Teil nicht um die Wirkung von Histamin handelt. Diese Annahme wird bestärkt durch Befunde über die Freisetzung von nicht mit Histamin identischen Wirkstoffen wie „slow reacting substance“ („SRS-A“) aus Meerschweinchenlungen-Gewebe in der anaphylaktischen Reaktion (5, 6, 11) sowie durch Versuchsergebnisse mit spezi-

fischen Antihistaminen am anaphylaktischen Asthma des Meerschweinchens (3, 10).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Untersuchungen über die anaphylaktische Reaktion des isolierten Meerschweinchendarmes (2) ist die anaphylaktische Kontraktion des Tracheapräparates, nach Eintritt von Reaktionskonstanz, 3 bis 7 mal stärker als der Aktivität der Schockflüssigkeit entspricht. Aus einer überschlagsweisen Berechnung geht hervor, dass die *Histamin-Äquivalente der anaphylaktischen Kontraktionen* wesentlich höhere „Histamin“-Mengen anzeigen als aus dem Gewebe tatsächlich freigesetzt werden dürften: Unter Zugrundelegung dieser Werte aus allen 15 Versuchen ergibt sich eine Freisetzung von durchschnittlich etwa $42 \mu\text{g}$ anaphylaktogenen „Histamins“ (Base) pro g Tracheagewebe. Das entspräche dem totalen Histamingehalts des Tracheagewebes, welcher in der Grössenordnung des Histamingehalts von Meerschweinchenlungen-Gewebe ($40 \mu\text{g/g}$) (12) liegen dürfte. Ein Austreten solcher Mengen ist jedoch unwahrscheinlich. Nach den Untersuchungen von *Mongar* und *Schild* (12, 13, 16, 17) werden aus Lungengewebe von sensibilisierten Meerschweinchen durch Antigeneinwirkung nur zwischen 10 und 50 % des Gesamt-Histamins freigesetzt ($0,5$ bis $5 \mu\text{g/g}$ Gewebe (16)). Dagegen ergibt sich unter Zugrundelegung der *Histamin-Äquivalente der Schockflüssigkeiten* aus allen Versuchen (Trachealkette und Darm als Testpräparate) eine Freisetzung von durchschnittlich etwa $7 \mu\text{g}$ „Histamin“ (Base) pro g Gewebe, was gut mit den letztgenannten Angaben (12, 13, 16) übereinstimmt. Allerdings dürfen diese Zahlen nur mit Vorbehalt gewertet werden, da die Angabe von Kontraktionsstärken in Histamin-Äquivalenten um so fehlerhafter wird, je mehr der Kontraktionsmechanismus nicht histaminähnlich ist.

Als Erklärung dieser Diskrepanzen wäre anzunehmen, dass trotz Konstanz der anaphylaktischen Kontraktion die H-Substanz-Konzentration im Organ höher ist als in der Schockflüssigkeit zum Zeitpunkt ihrer Aktivitätsbestimmung, oder dass die anaphylaktische Kontraktion des isolierten Organs nicht

allein durch eine anwesende aktive Substanz aufrechterhalten wird.

Die initiale Kontraktionsgeschwindigkeit der Tracheapräparate in anaphylaktischen Reaktionen war in der Regel deutlich grösser als die Kontraktionsgeschwindigkeit auf zugegebenes Histamin in einer Konzentration, welche eine in der End-einstellung ebenso starke Kontraktion hervorrief (vergl. Beispiele in Abb. 1 und 2). Das könnte darauf beruhen, dass die explosiv freigesetzte H-Substanz die glatte Muskulatur erreicht, bevor sich durch Abdiffusion ein Verdünnungseffekt der Badflüssigkeit voll auswirkt. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass das in die Badflüssigkeit gegebene hochmolekulare antigene Eiweiss in nennenswertem Masse in das Organ hineindiffundiert. Antigen-Antikörper-Reaktionen werden sich also nur in den alleroberflächlichsten Gewebsschichten des Präparates abspielen. Die im nächsten Bereich dieser Reaktionsorte freigesetzte H-Substanz dürfte demnach relativ schnell in die Badflüssigkeit gelangen. Nach Beendigung des Freisetzungsprozesses war also eine schnelle Einstellung eines Diffusionsgleichgewichtes von H-Substanz zwischen Organ und Badflüssigkeit zu erwarten. Dieses musste in einem Konstantbleiben der Kontraktion des Präparates zum Ausdruck kommen, was zugleich gegen eine nennenswerte Inaktivierung von H-Substanz im Versuchsmilieu sprach. Der bekannte Verlauf der Freisetzungsrates anaphylaktogenen Histamins (7, 16) stützt diese Vorstellung. Dieser Überlegung entsprechend wurde die Aktivitätsbestimmung von Schockflüssigkeit durchgeführt nachdem die anaphylaktische Kontraktion des Präparates konstant blieb.

Demgegenüber ist jedoch ein wesentlich kontinuierlicherer Verlauf der Freisetzung von anaphylaktogener „slow reacting substance“ aus Lungengewebe von Meerschweinchen beschrieben worden (5, 7, 11), was auch für die isolierte Trachealkette zutreffen könnte. Es war daher möglich, dass der Freisetzungsprozess dieses Anteils der anaphylaktischen H-Substanzen zum Zeitpunkt der Aktivitätsbestimmung der Schockflüssigkeit noch anhielt. Eine annähernd kon-

stantbleibende Kontraktion des ohnehin träge reagierenden Tracheapräparates konnte in diesem Fall durch eine in geringer Menge, aber möglicherweise in nächster Nachbarschaft der reagierenden glatten Muskelzellen noch annähernd kontinuierlich freiwerdende aktive Substanz unterhalten werden, ohne dass die abdiffundierten ohnehin kleinen und dazu noch relativ stark verdünnten Mengen die Aktivität der Schockflüssigkeit entsprechend erhöhten. Die nach Auswaschen nur relativ langsame Regression anaphylaktischer Kontraktionen kann zum Teil hierauf beruhen. Das ähnliche, wenn auch nicht so ausgeprägte Verhalten Schockflüssigkeit-bedingter Kontraktionen der Testorgane deutet zudem noch auf eine im Vergleich zu Histamin stärkere Gewebsaffinität der aktiven Substanz.

Daneben verdient jedoch auch Beachtung, dass anaphylaktische Kontraktionen häufig nur unvollständig reversibel blieben und dass die Reaktionsstärke der Trachealkette auf zugegebenes Histamin nach einer anaphylaktischen Reaktion in $\frac{3}{4}$ aller Versuche erheblich und bleibend verringert war. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die anaphylaktische Kontraktion nicht nur durch Anwesenheit einer freigesetzten aktiven Substanz unterhalten wird, sondern zum Teil auf einer irreversiblen strukturellen Zustandsänderung des reagierenden Substrates beruhen könnte. Eine solche strukturelle Schädigung kann eine unmittelbare Folge der Antigen-Antikörper-Reaktion sein. Sie kann ebenso gut auch dem Wirkungskomplex der wahrscheinlich zahlreichen (15) anaphylaktogenen H-Substanzen zugehören. Dabei wäre an zellschädigende Wirkungen von durch Antigen-Antikörper-Reaktionen aktivierten Enzymen (18, 19, 20) oder andersartiger, enzymatisch oder auf andere Weise freigesetzter aktiver Substanzen zu denken. Die Vermutung liegt nahe, dass es gerade diese, nach Entfernung des schädigenden Agens bestehen bleibenden und bei wiederholtem Eintreten von Antigen-Antikörper-Reaktionen kumulierenden Wirkungskomponenten sind, welche dann im späteren morphologischen Bild allergischer Gewebsveränderungen deutlich werden.

ZUSAMMENFASSUNG

An isolierten Trachealketten sensibilisierter Meerschweinchen wurden anaphylaktische Reaktionen ausgelöst. Nach Reaktionskonstanz wurde die Aktivität der Suspensionsflüssigkeit („Schockflüssigkeit“) an der isolierten Trachealkette oder dem isolierten Darmsegment eines nicht sensibilisierten Meerschweinchens bestimmt. Die Aktivität der Schockflüssigkeit war signifikant wesentlich geringer als der Stärke der anaphylaktischen Kontraktion entsprach. Die möglichen Deutungen dieses Ergebnisses wurden diskutiert.

LITERATUR

1. *Alberty, J.*: Untersuchungen über die anaphylaktische Reaktion des isolierten Meerschweinchendarmes. 1. Mitt.: Allgemeine Beobachtungen. Arch. int. Pharmacodyn. 96, 1-13, 1953.
2. *Alberty, J.*: Untersuchungen über die anaphylaktische Reaktion des isolierten Meerschweinchendarmes. 2. Mitt.: Nachweis der Freisetzung einer H-Substanz und deren Beziehungen zur Intensität der anaphylaktischen Reaktion. Arch. int. Pharmacodyn. 96, 14-27, 1953.
3. *Alberty, J.*: Versuche über den Anteil von Histamin am anaphylaktischen Asthma sowie Beobachtungen über Auslösung und Verhalten der Asthma- und Kreislaufsymptome anaphylaktischer Schockfragmente des Meerschweinchens. Int. Arch. Allergy 14, 162-204, 1959.
4. *Arunlakshana, O., Mongar, J. L. & Schild, H. O.*: Potentiation of Pharmacological Effects of Histamine by Histaminase Inhibitors. J. Physiol. 123, 32-54, 1954.
5. *Brocklehurst, W. E.*: Occurrence of an Unidentified Substance during Anaphylactic Shock in Cavy Lung. J. Physiol. 120, 16P-17P, 1953.
6. *Brocklehurst, W. E.*: Response of the Cavy Ileum to "SRS-A" from Lung of Man and of Cavy. J. Physiol. 128, 1P, 1955.
7. *Brocklehurst, W. E.*: A Slow Reacting Substance in Anaphylaxis—"SRS-A". Ciba Foundation Symposium on Histamine, pp. 175-179, J. & A. Churchill, London 1956.
8. *Castillo, J. C. & de Beer, E. J.*: The Tracheal Chain. I: A Preparation for the Study of Antispasmodics with Particular Reference to Bronchodilator Drugs. J. Pharmacol. exper. Ther. 90, 104-109, 1947.
9. *Doerr, R.*: Die Immunitätsforschung Vol. VI/VII: Die Anaphylaxie I/II. Springer, Wien 1950/51.
10. *Friebel, H.*: Histamin und anaphylaktischer Schock. Z. f. Aerosolforschung, 1. Beiheft pp. 1-85, F. K. Schattauer, Stuttgart 1953.

11. *Kellaway, C. H. & Trethewie, E. R.*: The Liberation of a Slow Reacting Smooth Muscle Stimulating Substance in Anaphylaxis. *Q. J. exper. Physiol.* 30, 121-145, 1940.
12. *Mongar, J. L. & Schild, H. O.*: A Comparison of the Effects of Anaphylactic Shock and of Chemical Histamine Releasers. *J. Physiol.* 118, 461-478, 1952.
13. *Mongar, J. L. & Schild, H. O.*: Effect on Antigen and of Organic Bases on Intracellular Histamine in Guinea Pig Lung. *J. Physiol.* 131, 207-219, 1956.
14. *Pätau, K.*: Zur statistischen Beurteilung von Messungsreihen. *Biol. Zbl.* 63, 152-168, 1943.
15. *Rocha e Silva, M.*: Histamine. Its Role in Anaphylaxis and Allergy. Ch. C. Thomas, Springfield Ill. 1955.
16. *Schild, H. O.*: Histamine Release in Anaphylactic Shock from Various Tissues of the Guinea Pig. *J. Physiol.* 95, 393-403, 1939.
17. *Schild, H. O.*: Histamine Release and Anaphylaxis. Ciba Foundation Symposium on Histamine pp. 139-149. J. & A. Churchill Ltd., London 1956.
18. *Ungar, G.*: Biochemical Mechanism of the Allergic Reaction. *Int. Arch. Allergy* 4, 258-281, 1953.
19. *Ungar, G.*: Mechanism of Histamine Release. Ciba Foundation Symposium on Histamine pp. 431-442, J. & A. Churchill Ltd., London 1956.
20. *Ungar, G. & Damgaard, E.*: Tissue Reactions to Anaphylactic and Anaphylactoid Stimuli. Proteolysis and Release of Histamine and Heparine. *J. Exper. Med.* 101, 1-15, 1955.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.