

Mast Hücreleri ve Beyin

Uzm.Dr.Erdal KALKAN*
Doç.Dr.Serpil KALKAN**
Dr.Nuri KAYA**

Allerjik ve inflamatuvar reaksiyonlardaki rolleri bilinen mast hücrelerinin santral sinir sistemi (SSS) ile ilişkisi son zamanlarda ilgi görmeye başlamıştır. Yapılan çalışmalarda mast hücreleri nöronlara yakın olarak bulunmuş ve bu ilişkinin de nerve growth factor (NGF) ile düzenlenebileceği ileri sürülmüştür. Mast hücreleri, ani ve gecikmiş tip allerjik reaksiyonlarla inflamasyonda çok sayıda biyolojik olarak aktif mediatörler salarlar. Anaflatoxinler, sensorial nöropeptidler (1), hormonlar, opiyatlar gibi bazı ilaçlar ve fiziksel stimülasyon (2) mast hücre sekresyonunu başlatır. Mast hücrelerinin kemik iliğinden kaynaklandığı ve dokuya prekürsör hücreler olarak girip mikroçevresel etkenler altında olgunlaştığı bilinmektedir (3-5). Matürasyon faktörleri arasında T lenfosit, makrofaj ve mast hücresi gibi hemopoietik hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını etkileyen interlekin-3 (IL-3) bulunmaktadır (6-8).

MAST HÜCRE SEKRESYONUNU BAŞLATAN ETKENLER

İmmunglobulin E (IgE) (9,10) 48/80 (parametook-sifenetil-metilaminin formaldehitte yoğunlaşma ürünü), IL-3, anaflatoxinler (C3a, C4a, Cs.), nörotransmitterler, bazı ilaçlar (opiyatlar, kas gevşeticiler), fiziksel stimülasyon (2), morfin (11), substans P, vazoaaktif intestinal peptid (VIP) somatostatin, nörotensin, endorfinler gibi bazı peptidler (1,2,12-14) sekresyonu başlatırlar. NGF in vivo olarak hem konnektif hem de mukozal mast hücre sayısının bilinmeyen bir mekanizmayla artmasına neden olur. NGF'nin, IL-3 üreten hücrelere veya mukozal mast hücre prekürsörlerine direkt etki ile IL-3 benzeri moleküllerin salınımına sebep olabildiği hakkındaki çalışmalar sürmektedir (13). Yüksek paratiroid hormon seviyesinin in vitro ve in vivo mast hücre sekresyonunu indüklediği gösterilmiş (15), histamin ve serotonin (5-hidroksitriptamin)'in salınımında aracılık yapan endojen polipeptid adrenokortikotropik hormon (ACTH) için mast hücre membranında reseptör yerleri tesbit edilmiştir (16).

* Kenya Devlet Hastanesi Nöroşirurji Servisi

** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji ABD, KONYA

MAST HÜCRE MEDIATÖRLERİ

Mast hücreleri histamin, serotonin, lökotrienler (LC₄, D₄, E₄), proteoglikanlar, platelet aktive eden faktör (PAF), endorfin, kinin, prostaglandin D₂ (PGD₂), VIP, eozinofil kemotaktik faktör-anaflaksi (ECF-A) ve nötrofil kemotaktik faktör (NCF) gibi kemotaktik faktörleri ve proteazları içerirler (10,17,18). Mast hücreleri nötral proteazlarına göre thptaz (T) ve triptaz+klmaz (TC) olmak üzere iki gruba ayrılır (19-21).

Hemopoietik growth faktörler; granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IL-3,4,5,6'nın mast hücreleri tarafından üretildiğini gösteren çalışmalar bulunmakla beraber, mast hücrelerinin allerjen stimülasyonlara karşı bu maddeleri üretme kapasitesine sahip olup olmadıkları henüz araştırılmaktadır (7,20,22, 23).

Beyin mast hücrelerinin, granüler içeriklerinin yeniden düzenlenmesi ve parsiyel salınımın göstergesi olan granüler değişikliklere degranülasyon olmadan maruz kaldığı gösterilmiştir. Mast hücreleri sıklıkla parsiyel veya piece-meal (parça parça) sekresyon gösterirler. Ancak bu mekanizma tam açıklığa kavuşmamıştır. Mast hücre sekresyon ürünlerinin çoğu, mast hücre sekresyonunu düzenler (4). Mast hücreleri granüllerindeki ve/veya diğer organellerindeki depolardan histamini, histamin sekresyonuna aracılık etmek üzere mobilize eder (24). Sekresyonu heparin, LD₄, İnhibe ederken; kininler, LC₄ ve VIP stimüle eder. Ayrıca bu mediatörlerin çoğu endotelial hücreler, lökositler ve nöronlardan salınıp mast hücre sekresyonunu düzenler (4).

MAST HÜCRE MEDIATÖRLERİNİN FONKSİYONLARI VE BEYİNDEKİ LOKALİZASYONLARI

Genel olarak mast hücre mediatörlerinin fonksiyonları şöyledir (18):

Histamin: Vazodilatasyon, vazopermeabilite artışı, pruritis, bronkokonstrüksiyon

Proteazlar: Kan daman bazal membran bozulması, anjlotensin metabolitlerinin oluşması

Heparin: Proteazlarla kompleks oluşumu

ECF-A: Eozinofil kemotaksis

NCF: Nötrofil kemotaksis

PGD₂: Vazopermeabilite artışı, bronkokonstrüksiyon

LC₄, D₄, E₄: Vazopermeabilite artışı, vazokonstrüksiyon

PAF: Platelet agregasyonu, vazopermeabilite artışı, bronkokonstrüksiyon

Mast hücrelerinin gecikmiş hipersensitivitedeki rolleri bilinmektedir (14,25,26). Gecikmiş hipersensitivitede bu hücrelerin serotonin salınımı için gerekli olduğu ve serotoninin de endotelial hücreler arasındaki aralıklı bağlantıları (gap junction) açarak doku içine efektör hücrelerin girişine izin verdiği düşünülmektedir (27). Medlatörlerin allerjenlere cevap olarak mast hücrelerinden sekresyonu, lokal doku defansında önem taşır (7). **PGD₂** allerjik ve immünolojik reaksiyonlarda önemli bir rol oynar (28). Aktif mast hücrelerinde IL-3,4,5,6'nın üretilmesinin, allerjik ve inflamatuvar cevapların indüksiyonunda büyük önemi olabileceği ileri sürülmüştür (22).

Deride gelişen fibrozis sahasında ve iyileşmekte olan yara civarında (13,29), kemik tamiri sırasındaki kallus formasyonunda, çoğu solid tümörlerde (13), sklerodermada (30) mast hücre sayısı yüksek bulunmuştur.

Mast hücrelerinin SSS'de, histokimyasal ve morfolojik özelliklerine dayanılarak gösterilmelerine rağmen buradaki rolleri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Beyinde mast hücreleri özellikle leptomeninkslerde, 3.ventrikül civarında, talamus ve hipotalamus'ta gösterilmiştir (3,4,10,31-34). Mast hücreleri aynı türdeki canlıların beyinlerinde farklı sayılarda saptanmış ancak hepsinde de talamik bölgede yoğun olarak tesbit edilmiştir. Tüm beyindeki mast hücrelerinin %98 kadarı talamus'ta görülmüştür. Talamus'ta ise farklı nükleer dağılım mevcuttur. Mast hücrelerinin en fazla bulunduğu yer olarak ventral, medlal, dorsal, lateral ve paraventriküler nükleusları gösteren yazarların (34) yanısıra dorsal ve dorsolateral ileri süren araştırmacılar da (10,32) vardır. Beyin mast hücreleri perivaskülerdir (3,4,10,31). Pial ve intraserebral damarlar boyunca yerleşmiştir (31).

Rat beynindeki mast hücreleri Toluidin Blue (T.B.) ile pH 2.3'de metakromatik boyanır. Bu durum beyin mast hücrelerinin periferik mast hücrelere benzer proteoglikanlar içerdiğini gösterir. Mast hücreleri pH 1'de Astra Blue'ya bağlanır (34). Beyin mast hücreleri aynı zamanda Sudan Black ile boyanır. Bu durum lipidlerin varlığını gösterir (4). İbrahim ve arkadaşları SSS'nin değişik oranlarda iki tip serebral mast hücreyi içerdiğini göstermiştir. Tip I, periferik mast hücrelerine benzer. Tip II ise serebral perivasküler hücreler olup T.B. ile

metakromazi göstermezler ve Aldan Blue (A.B.) negatiftir. Tip II hücreleri, morfolojik ve ultrastrüktürel olarak tipik mast hücrelerine benzerler ve 48/80 gibi degranülasyon yapan ajanlarla degranüle olurlar. Beyin lokalizasyonları ve yüksek lipid içerikleri nedeniyle İbrahim ve arkadaşları bu hücreleri "nörolipomastositler" olarak adlandırmışlardır (35,26). Dimitriadou ve arkadaşları beyin mast hücrelerinin daha çok talamik-hipotalamik bölgelerin mikrodamarları çevresinde bulduklarını ve T.B. ile metakromatik, Alcian Blue Safranin O ile kırmızı, Sudan Black ile siyah boyadıklarını göstermişlerdir. Bu hücreler; elektron mikroskopik olarak damar yapıdan ayrılmış bir bazal membranla sarılı, merkezi veya ekzentrik nükleuslu, elektron yoğun koyu amorf ya da lamellar yapıda yuvarlak veya ovoid sitoplazmik granüller içeren, granüler endoplazmik retikulumu iyi gelişmiş, Golgi cihazından fakir, ovoid mitokondrill hücreler şeklinde gözlenmiştir (10).

Mast hücreleri hormonal, immün ve santral nöral mekanizmalar arasında bir aracıdır. Mast hücrelerinin talamus içindeki dağılımı, endojen fonksiyonları hakkında fikir verebilir. Pekçok talamik nükleuslar (özellikle paraventriküler nükleus, genikulat cisimcikler ve ventral nükleer kompleks) duyuşsal algılamayı düzenler. Mast hücreleri ya talamik mikrosirkülasyonun kontrolü ile ya da direkt olarak nöral aktiviteyi etkileyerek duyuşsal işleve katılıyor olmalıdırlar. Her ne kadar beyin, nöronal aktivitelere multipl asimetri gösterirse de nöronal asimetri ile mast hücre ilişkisi henüz çözülememiştir. Mast hücreleri genellikle proteinden zengin ödem nedeni ile daha iyi beslenme imkanının bulunduğu kronik inflamasyon sahaslarına toplanırlar. Bu durum onların perivasküler dağılımını açıklayabilir. Talamus'taki damarlar beyin diğer bölgelerindeki damarlarla mukayese edildiğinde, bazı proteinlere ve plazma içeriklerine daha geçirgen oldukları veya aktif olarak onları transport edebildikleri görülmüştür (34).

İnflamasyon ve doku yıkımının bulunduğu yerlerde salınan NGF sadece nöronların doğal gelişimine sebep olmaz, aynı zamanda mast hücrelerine ve onların progenitörlerine direkt olarak etkilir. Bu durum değişik inflamasyonlardaki mast hücre artışını açıklar. NGF, IL-3 üreten hücreleri doğrudan etkileyerek IL-3 benzeri maddelerin salınımına sebep olabilir (13). IL-3, mast hücreleri, makrofajlar ve T lenfositler gibi hemopoietik hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını etkiler (6,7). SSS astrositlerine IL-3 benzeri faktörlerin üretimi, inflamatuvar beyin lezyonları içinde hemo ve lenfopoietik hücrelerin gelişmesi ve devamlılığı için temel teşkil edebilir (6).

Ekspirmental allerjik ensefalomyelit'i (EAE) raflarda mast hücre degranülasyonunun, inflamasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (37). Ekspirmental allerjik nörit (EAN) gelişirken erken dönemde mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu salınan proteazların yüksek myelinolitik kapasiteye sahip olduğu ve ilaveten haraplanan myelin kılıftan salınan

bazı myelin proteinlerin (myelin bazik protein) de mast hücre degranülasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Beyin parçalarının 48/80 ile inkübasyonunda da demyelinizasyon sahalalarının geliştiği rapor edilmiştir (38). EAN'de mast hücrelerinin, kan-sinir bariyeri permeabilitesinde belirgin bir artışa sebep olan vazoaktif aminleri nedeniyle inflamatuvar demyelinizasyon için bir odak olarak görev aldığı Heri sürülmüştür (38,39).

Mast hücrelerinin perivasküler lokalizasyonları ve vazoaktif içerikleri, serebral kan akımının kontrolü ve kan-beyin bariyer bütünlüğünün sağlanmasında önemli fonksiyonları olduğunu düşündürmektedir. Serebral mast hücreleri özellikle serebral damarların dallanma noktalarına yerleştiği için mediatörlerin salınımı vazomotor etkilere yol açar (10). Mast hücrelerindeki histamin, serotonin gibi biyolojik aminler fizyolojik durumlarda serebrovasküler hemodinamiğin regülatörleri olarak rol oynarlar (40). Kan histamin seviyesinin kan-beyin bariyerini etkilediği gösterilmiştir (3,32,41). Vazoaktif moleküllerin sekresyonu bu bariyeri lenfositlere veya patojen ajanlara geçirgen hale getirir. Multipl skleroz (MS) gibi etyolojisi henüz bilinmeyen bazı patolojik durumlarda bu mekanizmadan şüphelenilmektedir. Burada lenfosit ve makrofajlar beyin beyaz cevherine infiltrat olup demyelinizasyona yol açmaktadır (10). MS'in patofizyolojisinde, aktif T hücrelerinden salınan lenfoklinlere ve virüslara cevap olarak mast hücrelerinin sekresyon yaptığı ileri sürülmüştür. MS'li hastalarda, mast hücreleri ile ilişkisi bilinen migren ağrıların ve allerji insidansının arttığı gözlenmiştir (4). Ayrıca migrende yiyecek allerjisinin önemi tesbit edilmiştir (42,43). Migren ve MS kadınlarda daha sık görülmektedir. Mast hücre sekresyonunun östradiol ile arttığı bilindiğinden bu durum doğum kontrol hapları ve menstrual siklusla ilgili olduğu düşünülmüştür (4).

Mast hücreleri ve sinirler hem inflamatuvar hem de normal durumlarda birbirleriyle bağlantılıdır. Histamin ve serotonin nörotransmitter veya nöromodülatör olarak

fonksiyon gördüğüne inanılmaktadır (34,40). Mast hücrelerinin distal kısmı kesilmiş periferik sinirlerde, periferik nöropatide fazla miktarda olduğu saptanmış ve özellikle ratlarda substans P içerikli sinirlerle olan ilişkileri elektron mikroskopta gösterilmiştir (13). Dimitriadou ve arkadaşları serebrovasküler nörolipomastositleri de etkileyebildiklerini ya da sinir fibrillerinin nörolipomastositler tarafından etkilenebileceğini ileri sürmüşlerdir. Nörolipomastositler ve sinir genişlemeleri arasında 20 nm'lik mesafe bulunduğunu göstermişler ve sinir sonlanmalarının bu hücreler üzerine etkilerinin, onların içeriklerinin salınmasına izin vermek şeklinde olabileceğini düşünmüşlerdir (31).

Histamin, serotonin ve dopamin gibi biyogenik aminlerin santral uygulanmalarından sonra bunların psikoaktif oldukları ve davranış değişiklikleri yaptıkları görülmüştür (40).

Bütün bu bilgilerin yanısıra beyin mast hücrelerinin beyin histamin seviyesine katkı dereceleri henüz tam olarak belirlenmiş değildir. Bazı çalışmalara göre talamus'taki mast hücreleri talamus'taki histaminin %90'undan ve tüm beyin histamininin %50'sine katılır (33). Bir kısım araştırmacılar ise total beyin histamininin %50'sinin nöronal, %50'sinin de nöronal olmadığını göstermiştir (44). Russell ve arkadaşları hipotalamik histaminin muhtemelen dört farklı kompartmanda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir: Mast hücreleri, nörolipomastositler, endotelial hücreler ve nöronlar (32). Mast hücresi içermeyen fare beyinlerinde histaminin bulunması, mast hücre dışındaki histamin kaynağının kanıtı olmaktadır (45).

Sonuç olarak, mast hücrelerinin immün, endokrin ve nervöz sistemler arasında bir köprü vazifesi yapabileceği ve spesifik nöroinflamatuvar durumların patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuda birbirini tamamlayan fonksiyonel ve histolojik araştırmaların yetersiz olduğu, daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Goetzl EJ, Chernov T, Renold F, Payan DG. Neuropeptide regulation of the expression of immediate hypersensitivity. J Immunol 1985; 135:802-5.
2. Wasserman SI. Mast Cell Biology. J Allergy Clin Immunol 1990;86(4):590-3.
3. Lambracht-Hall M, Konstantimdou AD, Theoharides TC. Serotonin release from rat brain mast cells in vitro. Neurosci 1990; 39(1):199-207.
4. Theoharides TC. Mast cells: The immune gate to the brain. Life Sciences 1990; 46:607-17.
5. Crowle PK, Reed ND. Bone marrow origin of mucosal mast cells. Int Archs Allergy Appl Immunol 1984; 73:242-7.
6. Frei K, Bodmer S, Schwerdel C, Fontana A. Astrocytes of the brain synthesize interleukin 3-like factors. J Immunol 1985;135(6):4044-7.
7. Wodnar-Filipowicz A, Heusser CH, Moroni C. Production of the haemopoietic growth factors GM-CSF and interleukin-3 by mast cells in response to IgE receptor-mediated activation. Nature 1989; 339(11):150-2.
8. Roitt IM. Essential Immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1988:111-2.
9. Dvorak AM, Galli SJ. Antigen-induced, Ig-mediated degranulation of cloned immature mast cells derived from normal mice. Am J Pathol 1987; 126(3):535-45.
10. Dimitriadou V, Lambracht-Hall M, Reichler J, Theoharides TC. Histochemical and ultrastructural characteristics of rat brain perivascular mast cells stimulated with compound 48/80 and carbachol. Neuroscience 1990; 39(1):209-24.
11. Church MK, Lowman MA, Robinson C, Holgate ST, Benyon RC. Interaction of neuropeptides with human mast cells. Int Arch Allergy Appl Immunol 1989; 88:70-8.

12. Church tlK, Benyon RC, Lowman MA, Hutson PA, Holgare ST. Allergy or inflammation? From neuropeptide stimulation of human skin mast cells to studies on the mechanism of the late asthmatic response. *Agents Actions* 1989; 26(1-2):22-30.
13. Bienenstock J, Tomioka M, Matsuda H, Stead RH, Quinonez G, Simon GT, Coughlin MD, Denburg JA. The role of mast cells in Inflammatory processes. Evidence for nerve/mast cell Interactions. *Int Archs Appl Immunol* 1987; 82:238-43.
14. Kaliner MA. The plate-phase reaction and its clinical implications. *Hospital Practice* 1987; 15:73-83.
15. Isakalos ND, Theoharides TC, Kops SK, Askenase PW. Induction of mast cell secretion by parathormone. *Biochem-Pharmacol* 1983; 32(2):355-60.
16. Iman FT, Erjavec F. The effect of adrenocorticotropln on histamine and 5-hydroxytryptamine secretion from rat mast cells. *Agents Actions* 1984; 14(3-4):454-7.
17. Lagunoff D. The role of mast cells in asthma. *Exp Lung Res* 1983; 4(2): 121-35.
18. Serafin WE, Austen KF. Mediators of immediate hypersensitivity reactions. *The New England Journal of Medicine* 1987; 317:30-4.
19. Schwartz LB. Heterogenlty of mast cells In humans. In: Gall SJ, Austen KF, eds. *Mast cell and basophil differentiation and function in health and disease*. New York: Raven Press, 1989:93-9.
20. Marsall JS, Blnenstock J. Mast cells. *Springer Semln Immunopathol* 1990; 12:191-202.
21. Schwartz LB. Mediators of human mast cells and human mast cell subsets. *Ann Allergy* 1987; 58(4):226-35.
22. Plaut M, Pierce JH, Watson CJ, Hanley-Hyde J, Nordan RP, Paul WE. Mast cell lines produce lymphokines In response to cross-linkage of FceRI or to calcium ionophores. *Nature* 1989; 339:64-7.
23. Stevens RL, Austen KF. Recent advances in the cellular and molecular biology of mast cells. *Immunology Today* 1989; 19(11):381-6.
24. Brandes LJ, Sukhu B, Bogdanovic RP. Does intracellular histamine mediate mast cell histamine release? *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1990; 167(2):665-72.
25. Kops SK, Loveren HV, Rosenstein RW, Ptak W, Askerase PW. Mast cell activation and vascular alterations In immediate hypersensitivity-like reactions induced by a T cell -derived antigen- binding factor. *Lab Invest* 1984; 50(4):421-34.
26. Kops SK, Van-Loveren H, Rosenstein RW, Ptak W, Askerase PW. Mast cell activation and vascular alterations in immediate hypersensitivity-like reactions induced by a T cell -derived antigen- binding factor. *Lab Invest* 1984; 50(4):421-34.
27. Askerase PW, Van-Loveren H, Kreauter-Kops S, Ron Y, Meade R, Theoarides TC, Nordlund JJ, Scovern H, Gerhson MD, Ptak W. Defective elicitation of delayed-type hypersensitivity in W/W^v and Sl/S^d mast cell-deficient mice. *J Immunol* 1983; 131(6):2687-94.
28. Peters SP, Kagey Sobotka A, MacGlashan DW Jr, Lichtenstein LM. Effect of prostaglandin D2 in modulating histamine release from human basophils. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 228(2):400-406.
29. Benyon RC. The human skin mast cell. *Clin Exp Allergy* 1989; 19(4):375-87.
30. Takeda K, Hatamochi A, Yekl H. Increased number of mast cells accompany enhanced collagen synthesis in linear localized scleroderma. *Arch Dermatol Res* 1989; 281(4):288-90.
31. Dimitriadou V, Aubineau P, Taxi J, Seylaz J. Ultrastructural evidence for a functional unit between nerve fibers and type II cerebral mast cells in the cerebral vascular wall. *Neuroscience* 1987; 22(2):621-30.
32. Russel WL, Henry DP, Phebus LA, Clemens JA. Release of histamine in rat hypothalamus and corpus striatum in vivo. *Brain Res* 1990; 512:95-101.
33. Goldschmidt RC, Hough LB, Glick SD. Rat brain mast cells: Contribution to brain histamine levels. *J Neurochem* 1985; 44(6): 1943-7.
34. Goldschmidt RC, Hough LB, Glick SD, Padawer J. Mast cells in rat thalamus: Nuclear localization, sex difference and left-right asymmetry. *Brain Res* 1984; 323:209-17.
35. Ibrahim MZM, Al-Wlrr ME-Bahuth N. The mast cells of the mammalian central nervous system III.Ultrastructural characteristics In the adult rat brain. *Acta Anat* 1979; 104:134-54.
36. ibrahim MZM, Uthman MAE, Tenekjian V, Wiedman T. The mast cells of the mammalian central nervous system V. The effect of compound 48/80 on the neurollpomastocytoid cells and related areas of the CNS: Early changes. *Cell Tissue Res* 1980; 212:99-116.
37. Bo L, Olsson T, Nyland H, Kruger PG, Taule A, Mark S. Mast cells in brains during experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats. *J Neurol Sci* 1991; 105:135-42.
38. Johnson D, Seeldrayers PA, Welner HL. The role of mast cells In demyelination. 1. Myelin proteins are degraded by mast cells proteases and myelin basis protein and P2 can stimulate mast cell degranulation. *Brain Res* 1988; 444:195-8.
39. Johnson D, Weiner HL, Seeldrayers PA. Role of mast cells in peripheral nervous system demyelination. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 540:724-8.
40. Lewis SJ, QuInn MJ, Fennessy MR, Jarott B. The effects of intracerebroventricular administration of compound 48/80 on behaviour and regional brain amine concentrations In the rat. *Neuroscience Letters* 1986; 65:84-8.
41. Domer FR, Boertje SB, Blrg EG, Reddix I. Histamine and acethyl-chollne-induced changes In the permeability of the blood-brain barrier of normotensive and spontaneously hypersensitive rats. *Neuropharmacology* 1983; 22(5):615-9.
42. Monro J, Carlnl C, Brostoff J. Migraine Is a food-allergic disease. *Lancet* 1984; 29(8405):719-23.
43. Mansfield LA. The role of food allergy In migraine: a review. *Ann Allergy* 1987; 58(5):313-7.
44. Orr EL, Pace KR. The significance of mast cells as a source of histamine in the mouse brain. *J Neurochem* 1984; 42(3):727-32.
45. Hough LB, Khaodelwas JK, Goldschmidt RC, Diomande rC, Glick SD. Normal levels of histamine and tele-methylhistamine in mast cell-deficient mouse brain. *Brain Res* 1984; 292(1): 133-8.