

# ACTA PHYSIOLOGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM  
HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

E. ERNST, B. ISSEKUTZ SEN., G. IVÁNOVICS, N. JANCSÓ,  
K. LISSÁK, E. T. SZORÉNYI

REDIGIT

F. B. STRAUB

SUPPLEMENTUM  
TOMUS VI



MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA  
BUDAPEST, 1954



**XX. KONGRESS**  
der  
**UNGARISCHEN PHYSIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT**

**Budapest, 8. — 10. Juli 1954**



Die XX. Tagung der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft fand von 8.—10. Juli 1954 in Budapest statt. Vorsitzender dieser Tagung war *F. B. Straub*, Professor der Medizinischen Chemie in Budapest. Einleitend hielt Professor *Gy. Romhányi* ein Referat über «Beziehungen zwischen Struktur und Funktion», das anschliessend eingehend diskutiert wurde. Hierauf folgten Vorträge in den drei Sektionen Physiologie, Biochemie und Pharmakologie. Die grosse Anzahl der Vorträge (140) und Teilnehmer (28 ausländische Gäste und 400 ungarische Forscher) zeigt dass sich die wissenschaftliche Forschung in Ungarn in ständiger Entwicklung und Erweiterung befindet. Auf Einladung der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft nahmen an der Tagung folgende ausländische Gäste teil, die fast ausnahmslos Vorträge hielten :

Bulgarien: *V. Petkow, T. Gotsew.*

Deutsche Demokratische Republik: *R. Havemann, K. Lüher.*

England: *J. Needham, Mrs. D. Needham.*

Polen: *W. Nimierko, W. Missiuro, K. Dux.*

Rumänien: *D. Danielopolu, J. Nitulescu, R. Floru.*

Sowietunion: *P. S. Kupalow, H. S. Koschtojanz, P. J. Kawetzkij, W. A. Njegowskij, A. M. Worobjow.*

Tschechoslowakei: *Z. Servit, E. Gutmann, B. Keil.*

Neben den lebhaften Diskussionen nach den einzelnen Vorträgen wurden insbesondere auch die persönlichen Besprechungen zwischen den Gästen und den ungarischen Forschern als sehr fruchtbar empfunden. Alle Teilnehmer waren der Überzeugung, dass derartige Zusammenkünfte der Forscher in Zukunft noch häufiger abgehalten werden sollten. Der Organisationsausschuss der Tagung dankt dem Präsidium und Amt der Ungarischen Akademie der Wissenschaften für ihre wertvolle Unterstützung, welche nicht nur einen grossen Teil der den Vorträgen zugrunde liegenden Forschungen, sondern auch die Tagung selbst ermöglichte.



# Referat

---

GY. ROMHÁNYI

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Beziehungen zwischen Struktur und Funktion

Struktur und Funktion bilden eine dialektische Einheit, doch ist die tieferdringende Erschliessung ihrer Zusammenhänge das grösste, noch der Lösung harrende Problem der Biologie. Die Beziehungen zwischen Funktion und Struktur stellen eine sehr bedeutsame Grenzfrage der Biologie dar, in der die letzten Zielsetzungen der Morphologie, Biophysik, Biochemie und Physiologie zusammentreffen.

### *Allgemeine Charakterisierung der biologischen Strukturen*

Der biologischen Morphologie sind nicht dimensionale (morphologische), sondern qualitative (funktionelle) Grenzen gesetzt. Die biologische Morphologie beginnt nämlich dort und erstreckt sich bis dahin, wo die spezifische biologische Organisationswirkung des stofflichen Strukturzustandes, durch welche die stofflichen Vorgänge eine bestimmte Richtung gewinnen und auf diese Weise einen Funktionscharakter annehmen, in Erscheinung tritt. Der Mechanismus dieser organisatorischen Wirkung der Struktur ist grösstenteils vollständig unbekannt. Von den Äusserungen der organisatorischen Wirkung der Struktur können folgende Teilerscheinungen hervorgehoben werden:

1. Die Bedeutung der Struktur in der Regulation ihrer eigenen Neubildung.
2. Ihre Rolle in der Regulation ihres eigenen Stoffwechselzyklus.
3. Ihre Rolle als spezieller Energietransformations-Mechanismus, welche die Grundlage verschiedener funktioneller Effekte bildet.

Die Struktur ist indessen keine primäre und über die Funktion gesetzte Erscheinung, da auch die Struktur selbst im Mittelpunkt des die ständige Erneuerung und den ständigen Abbau bedeutenden Stoffwechsels steht, also auch selbst eine Funktion der Stoffwechselprozesse als funktioneller Erscheinungen darstellt. Struktur und Funktion bilden demnach trotz ihrer vielfach gegensätzlich erscheinenden Äusserungen eine untrennbare dialektische Einheit, sie setzen einander voraus und induzieren einander. Die Wurzeln der biologischen Strukturbildung lassen sich auch in den intermolekularen Assoziationskräften suchen.

Das Referat versucht die Beziehungen zwischen Struktur und Funktion an einigen Strukturtypen zu demonstrieren und befasst sich daher mit einigen fibrillären Bildungen sowie mit der Frage der strukturellen Organisation der Zelle und trachtet diese Frage ferner am Beispiel der funktionellen Struktur der Niere zu beleuchten.

Die Forschungsergebnisse der funktionellen Struktur der *Muskelfaser* dringen tief in die Welt der molekularstrukturellen Dimensionen ein und sind soweit gelangt, dass die biochemischen Resultate mit den die Grundlage der Kontraktion bildenden molekularstrukturellen Veränderungen nunmehr zu einer Einheit gebracht werden müssen, um die spezifische energietransformierende Funktion der Struktur zu deuten.

*Elastische Fasern* : Auch an diesen kann der enge Zusammenhang zwischen der funktionellen Eigenschaft (Elastizität) und der inneren Struktur gut dargestellt werden. Das durch die elektronmikroskopischen Befunde erschlossene Bild der inneren fibrillären Struktur wird durch Polarisationsuntersuchungen damit ergänzt, dass die submikroskopischen fibrillären Komponenten in den elastischen Fasern mit hochgradig spiralen Drehungen in die Grundsubstanz eingebettet sind. Es ist anzunehmen, dass diese hochgradig spiralenförmige innere Struktur die Grundlage für das sprunghafte mechanische Verhalten der elastischen Fasern bildet.

### *Die strukturelle Organisation des Zellsystems*

Die Zelle ist ein heterogenes System : eine organisierte Einheit verschiedener funktioneller Strukturelemente. Hier können die funktionell-strukturellen Fragen der Grenzmembranen, der Mitochondrien, des basophilen Zytoplasmas (Ergastoplasma) und der Kernnukleinsäuren hervorgehoben werden.

#### *Grenzmembranen :*

a) *Die zellulären Grenzmembranen* sind im allgemeinen lipoide Eiweissgitterstrukturen und bilden auf diese Weise für die semipermeable Funktion eine entsprechende strukturelle Grundlage. Die an die Zellmembran gebundenen fermentativ-energetischen Faktoren spielen eine aktive Rolle in den metabolischen und funktionellen Prozessen der Zelle. Einzelne hochdifferenzierte strukturelle Grenzmembrantypen (Markscheide, die äusseren Glieder der Retinastäbchen, die polarisatorartigen Strukturen in den Retinastäbchen einiger Vögel) erscheinen als in hohem Masse adäquate Strukturen für spezielle Funktionen.

b) *Interstitielle Membranen.* An zahlreichen Stellen weisen die Basal- bzw. Kapillarmembranen ebenfalls eine lipoide Eiweissgitterstruktur auf. Ihre funktionelle Bedeutung lässt sich daher bis zu einem gewissen Grade mit der der Zellmembranen in Parallele stellen.

Für ihre aktive Rolle zeugt ihre fermentative Aktivität, wie z. B. die hochgradige Phosphatase-Aktivität der Kapillarmembran, die in den einzelnen



Organen je nach den veränderlichen funktionellen Zuständen charakteristische Schwankungen aufweist.

c) *Intrazelluläre Membranen.* Die funktionelle Bedeutung der Grenzmembranen erstreckt sich auch auf die intrazellulären Räume. Mehrere intrazelluläre Elemente (Kern, Mitochondrium, Ergastoplasma) weisen eine konstante membranöse Abgrenzung auf. Als variable membranöse Strukturen sind auch die Membranen der intrazellulären Vakuolen zu betrachten, die infolge der sekundären Orientierung des Eiweiss-Lipoidretikulums des Zytoplasmas entstehen, so z. B. in der Umgebung einverleibter korpuskulärer Elemente, und die verschiedene funktionelle Bedeutung besitzen können (Fermentation, Thermoosmose, Wasserexpulsion).

*Mitochondrien.* Die Mitochondrien sind als die morphologisch und funktionell differenzierten organisierten Fermenteinheiten der oxydativen, Stoffwechsel- und energieerzeugenden Prozesse der Zelle zu betrachten, in denen das koordinierte Zusammenwirken der Fermentsysteme auf eine hohe strukturelle Organisation hinweist. Durch elektronmikroskopische Untersuchungen wurde die charakteristische strukturelle Organisation der Mitochondrien nachgewiesen: sie verfügen über eine selbständige Membran, eine verschieden reiche querlamellare Struktur und eine mitochondriale Matrix. Ihre spezifische Struktur ist auch bei den niedrigsten Lebewesen anzutreffen, woraus hervorgeht, dass es sich hierbei um universelle funktionell-strukturelle Einheiten handelt. Das Referat beschäftigt sich mit dem dynamischen Charakter der Mitochondrienstruktur, mit einigen pathologischen Veränderungen sowie mit der Bedeutung der Störung in der funktionellen und strukturellen Organisation bei der neoplastischen Zellumwandlung.

*Basophiles Zytoplasma (Ergastoplasma).* Das basophile Zytoplasma steht infolge seines RNS-Gehaltes mit den Syntheseprozessen des Zelleiweisses in enger Beziehung. Elektronmikroskopisch bildet es ein aus geschlossenen Spalten submikroskopischer Membranen bestehendes System. Die RNS ist auf die Membranen lokalisiert. Aus diesem geschlossenen System erfolgt die Entwicklung der sekretorischen Granula durch Ablösung kleinster Sphären. Die Eiweissynthese im Zytoplasma geschieht daher in RNS enthaltenden submikroskopischen Membransystemen.

*Die Struktur der Kernnukleinsäuren und ihre wahrscheinliche Funktion in den Eiweissreproduktionsprozessen.* Die Nukleinsäuren verfügen über strukturelle Beziehungen, die in Eiweissreproduktionsprozessen eine Rolle spielen können. So erscheinen die intramolekularen, mit denen der Eiweisse identischen Perioden der Nukleinsäuren, ihr stark polarer Charakter und ihre spezifische innere Struktur als Faktoren, welche in diesem Prozess in Betracht gezogen werden können. Das spirale Gerüst und die innere lamellare Struktur der Nukleinsäuren kann wahrscheinlich mit deren Elongations- bzw. kristallinen Orientierungstendenzen in Zusammenhang gebracht werden. Die innere

lamellare Struktur ist indessen von dynamischem Charakter, labil und pH-empfindlich. Nach biochemischen Theorien elongieren die Nukleinsäuren das Eiweiss in die zur Reproduktion erforderliche filmartige Lage. Es ist beachtenswert, dass während die Nukleoproteide des ruhenden Kerns im isotropen Zustand anwesend sind, die Anisotropie der Chromosomen sowie die negative Doppelbrechung des Pankreas-Ergastoplasmas darauf hindeuten, dass an der Stelle der Eiweissbildung geordnete oder elongierte Nukleoproteidsysteme anwesend sind.

*Die funktionelle Struktur der Niere.* Die funktionellen Vorstellungen über die komplexe Ausscheidungsfunktion der Niere gingen vom glomerulotubulären Nephron als der strukturellen Basis der funktionellen Einheit der Niere aus und beruhen darauf. An diesem Beispiel ist deutlich zu sehen, dass nur das koordinierte Zusammenwirken der Teilstrukturen und Funktionen, das nur in höheren strukturellen Systemen zur Geltung kommen kann, zur Verwirklichung des funktionellen Effektes zu führen vermag.

Die hohe Filtrationskonstante der *Glomerulumembran* kommt in ihrer elektronmikroskopisch nachgewiesenen porösen Struktur zum Ausdruck.

In den verschiedenen Segmenten des *tubulären Teils im Nephron* sind spezielle funktionelle Strukturen anzutreffen. Im proximalen Abschnitt sind die charakteristischen transzellulären lipoiden Eiweissgitterstrukturen und die mit diesen zusammenhängende kräftig entwickelte, eigenartig aufgebaute, fermentativ aktive Grenzschicht (Bürstensaum) als den Stofftransport speziell fördernde Strukturen zu betrachten. Das schmale Segment der *Henleschen Schleife* bildet mit dem sie begleitenden, gerade verlaufenden Gefässnetz eine funktionelle Einheit. Im Hinblick auf ihr schmales Lumen und ihr flaches, Lipoidstrukturen nicht enthaltendes Epithel erscheint die *Henlesche Schleife* mit ihrem sie umgebenden reichen Gefässnetz als entsprechende strukturelle Grundlage für einen wirksamen Diffusionsmechanismus, in dem die Thermodiffusion die Wasserresorption zu einem aktiven Vorgang zu verändern vermag.

Auch der distale Teil der Tubuli weist gewaltige transzelluläre Lipoideiweissgitterstrukturen auf, auf deren funktionellen Charakter auch Anzeichen histochemischer Fermentaktivität hindeuten (Phosphatase, Bernsteinsäure-Dehydrogenase). Die Lipoideiweiss-Strukturen des Nephrons lassen sich mit dem aus der Niere isolierten Glutaminase-Aktivität aufweisenden Lipoprotein-Struktur-enzym, dem funktionell in den Transportmechanismen eine grosse Rolle zugeschrieben wird, in Parallele stellen. Auf die funktionelle Bedeutung der speziellen lipoproteiden Mikrostrukturen des Nephrons weist auch der Umstand hin, dass diese im Sammelkanalsystem nicht mehr zu beobachten sind. Das Referat befasst sich ferner mit den morphologischen Erscheinungen der glomerulären Regulation, welcher nicht nur in der Regelung der Nierenfunktion, sondern auch in der allgemeinen Kreislaufsregulation eine bedeutende Rolle zufällt.

# PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE

---

## *Vorträge ausländischer Gäste*

D. DANIELOPOLU

PHYSIOLOGISCHES UND PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER AKADEMIE DER RUMÄNISCHEN  
VOLKSREPUBLIK, BUKAREST

Der Vortrag wird in Bd. 7. der Acta Physiologica erscheinen.

W. GUTMANN

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER TSCHECHOSLOWAKISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, PRAG

### **Ein Beitrag zu den Fragen der nervösen Trophik**

Die Aufgabe der Physiologie der nervösen Trophik ist vor allem das Studium der anabolischen Prozesse im Organismus. Nach Denervation sind diese Prozesse gestört. Die Unterschiede in den metabolischen Aufbauvorgängen zwischen normalem und denerviertem Muskel zeigen sich deutlich in der spontanen Glykogenresynthese des Muskels nach seiner Reizung. Im denervierten Muskel erfolgt eine spontane Resynthese, die aber nur die ursprünglichen Werte erreicht und den Verlauf einer einfachen enzymatischen Reaktion zeigt. Im normalen Muskel ist die spontane Resynthese verstärkt, und es erfolgt eine Pendelreaktion, d. h. die Resynthese geht über die Anfangswerte hinaus. Die Resynthese nach Muskelreizung verläuft also im normalen Muskel anders als im denervierten und ist gekennzeichnet durch eine Aktivierung der Synthese und durch eine Pendelreaktion. Den entscheidenden Einfluss auf das Zustandekommen der Pendelreaktion hat das motorische Neuron. Sympathektomie hebt weder die gesteigerte Synthese des Glykogens noch die mit ihr verbundene Steigerung der Permeabilität auf. Diese Pendelreaktion ist reflektorisch gelenkt. Schmerzreize können sie aufheben. Die Fähigkeit, mit einer Pendelreaktion auf starke Reize zu reagieren, ist im wesentlichen nicht eine Funktion des Rückenmarkneurons, denn nach Rückenmarkdurchtrennung geht sie verloren. Es wird angenommen, dass sich in den Pendelreaktionen die nervöse Regulation der Aufbauvorgänge äussert und dass sie also Ausdruck der nervösen Trophik sind. Auf die allgemeine Bedeutung der Pendelreaktion wird hingewiesen. Der Verlauf der Aufbauvorgänge im Muskel wird bei höheren Säugetieren wesentlich von der Tätigkeit höherer Nervenzentren geleitet. Der Muskel des trainierten Organismus

reagiert nach Arbeitsbelastung mit kleineren Ausschlägen in Abbau und Synthese des Glykogens. Ebenso verläuft die Pendelreaktion im trainierten Muskel schwächer. Im Gegensatz dazu ist die Synthese des Glykogens im Muskel von Tieren, bei denen wir experimentelle Neurose hervorriefen, übermässig gesteigert. Es handelt sich also um Änderungen der adaptiven Funktion des Organismus. Das Studium der nervösen Trophik, d. h. das Studium der nervösen Regulierung der Aufbauvorgänge im Muskel, ermöglicht uns also auch ein Herangehen an das Studium der metabolischen Adaptationsvorgänge des Organismus, die durch das Nervensystem vermittelt werden und in denen sich offenbar die Dynamik der grundlegenden nervösen Prozesse äussert.

R. J. KAWETZKIJ

MITGLIED DER WISSENSCHAFTLICHEN AKADEMIE DER UKRAINISCHEN SSR, KIEW

## Die Rolle des Nervensystems in der Entwicklung der experimentellen Geschwülste

Da in der Pathogenese jeder einzelnen Erkrankung dem Nervensystem eine bestimmte Rolle zukommt, ist es eine der gegenwärtigen Hauptaufgaben der pathologischen Physiologie, die Rolle des Nervensystems in den Kompensations- und Abwehrreaktionen des Organismus zu untersuchen. In den vergangenen Jahren haben wir mehrere derartige Untersuchungen durchgeführt, von denen wir die Ergebnisse der über das Altern des Rattenorganismus sowie der über die Störungen der höheren Nervenfunktion in der Entwicklung des Geschwulstprozesses vorgenommenen Versuche mitteilen wollen.

*E. D. Genis* vormochte in Reflexversuchen nachzuweisen, dass durch wiederholte Unterbrechung der höheren Nervenfunktion ein vorzeitiges Altern des Organismus hervorgerufen werden kann, das in einer charakteristischen Veränderung der Instinkte, im Auftreten dystrophischer Erscheinungen usw. zum Ausdruck kommt. Seine Versuche nahm er an Ratten, d. h. an Tieren mit kurzer Lebensdauer vor. Auf diese Weise war die umfassende experimentelle Untersuchung der Probleme des vorzeitigen Alterns möglich.

Aus unseren Forschungen geht hervor, dass der Läsion des Schutzmechanismus in der Entwicklung des Geschwulstprozesses eine Rolle zufällt. In der letzten Zeit untersuchten wir die Veränderungen in der bedingten Reflexfunktion der Versuchstiere mit experimentellen (transplantierten und mit kanzerogenen Stoffen induzierten) Geschwülsten, ferner mit »Spontangeschwülsten« — andererseits die Rolle der Läsion des Zentralnervensystems im Zusammenhang mit der Entwicklung der Geschwülste.

Die Veränderung der bedingten Reflexfunktion geschieht im Laufe der Entwicklung der transplantierten und induzierten Geschwülste in mehreren

Phasen, die den einzelnen Entwicklungsstadien des Geschwulstprozesses entsprechen.

Störungen in der Funktion der bedingten Reflexe beobachteten wir bereits unmittelbar nach der Impfung bzw. nach der Methylcholantren-Gabe. Die Ursache dürfte in der über die Nervenrezeptoren ausgeübten Wirkung dieser Stoffe auf das Zentralnervensystem liegen.

In der Latenzzeit wird die normale bedingte Reflexfunktion wiederhergestellt.

Mit dem Erscheinen der Keime der geschwulstigen Wucherung verändert sich die bedingte Reflexfunktion von neuem, was wahrscheinlich ebenfalls auf die aus dem pathologischen Herd ausströmenden Impulse zurückzuführen ist. Zu diesem Zeitpunkt bestehen bereits bedeutende Stoffwechselstörungen.

Zur Zeit des progressiven Wachstums der Geschwulst besteht eine erhöhte Reizbarkeit der Rinde. Diese ist auf die wesentliche Veränderung des Stoffwechsels im gesamten Organismus zurückzuführen.

In der Periode des nekrotischen Zerfalls tritt entweder ein Hemmungszustand oder eine vollständige Störung in der bedingten Reflexfunktion ein (Ursache: Vermehrung der toxischen Zersetzungsprodukte).

*N. M. Turrewitsch* untersuchte die bedingte Reflexfunktion von Mäusen mit hoher Krebsneigung vor und nach dem Erscheinen der Geschwulst. Als Kontrollen wurden Mäuse mit geringer Krebsneigung verwendet. Er stellte fest, dass der Hemmungsprozess bei den Mäusen mit starker Krebsneigung nur schwach in Erscheinung tritt (nach der Entwicklung der Geschwulst waren 28 Reizungen erforderlich, um den Reflex zum Erlöschen zu bringen); infolgedessen sind ihre Erregungs- und Hemmungsprozesse unausgeglichener, und der Erregungsprozess gewinnt das Übergewicht.

Wir gelangten zu der Feststellung, dass sich der Krebs eher bei Mäusen entwickelt, bei denen in den Erregungs- und Hemmungsprozessen eine Gleichgewichtsstörung, d. h. eine Schwäche der Nervenprozesse besteht.

Im weiteren sollen die infolge der Einwirkungen auf das Zentralnervensystem zustande kommenden geschwulstigen Umwandlungen erörtert werden.

In einer der Versuchsgruppen versuchten wir die infolge der heterogenen Überimpfung entstehende Resistenz des Organismus gegenüber dem Geschwulstwachstum durch Einwirkung auf das Gehirn in der Weise auszuschalten, dass wir die Gehirnhemisphären entfernten.

Der Versuch hatte folgenden Verlauf: Die heterogene Überimpfung des *Balitzkij-Rousschen* Hühnersarkoms wurde an dezerebrierten Tauben und an normalen Tieren durchgeführt. An 17 von 21 dezerebrierten Tauben konnte eine Geschwulst nachgewiesen werden, dagegen nur an einem der Kontrolltiere. Die Überimpfung des Sarkoms der dezerebrierten Tauben auf Hühner ist in allen Fällen gelungen. Die Versuche zeigen also, dass sich die Resistenz gegenüber

der Entwicklung der heterogenen Geschwulst durch Entfernung der Hemisphären verhindern lässt.

In einer anderen Versuchsgruppe erzielten *Turrewitsch* und *Balitzkij* Hemmungen und Erregungen im Zentralnervensystem durch pharmakologische Wirkungen. Ihre Versuche zeigen, dass sich die Geschwulst bei den Tieren, die Amitalnatrium oder Phenamin in grossen Mengen erhalten hatten, stürmisch entwickelte, d. h. die durch die Narkotika hervorgerufene Hemmung schuf günstige Bedingungen für die Geschwulstentwicklung. Mit Recht darf angenommen werden, dass demgegenüber die mit geringen Phenamingaben sowie mit Koffein und Strychnin hervorgerufene Erregung des Nervensystems Bedingungen zustande bringt, welche die Entwicklung der Geschwulst hemmen.

Alle diese Versuche beweisen, dass das Ergebnis der Geschwulstentwicklung bzw. Transplantation davon abhängt, in welchem Zustand sich das Zentralnervensystem des Tieres im Zeitpunkt der Impfung befindet.

Schliesslich setzten wir uns zum Ziel, festzustellen, auf welche Weise die funktionelle Schwächung der ganzen Gehirnrinde auf die Entwicklung des überimpften Adenokarzinoms wirkt. Die funktionelle Schwächung nahmen wir im elektrischen Käfig durch Traumatisierung nach der Methode von *Petrowa* vor. Vorher hatten wir bedingte Bewegungs- und Ernährungsreflexe ausgebaut. Wir stellten fest, dass sich nach dem Trauma in den bedingten Bewegungs-Ernährungs-Reflexen bedeutende Störungen zeigen, d. h. es war uns gelungen, die funktionelle Insuffizienz der Rinde herbeizuführen.

Die weiteren Versuche ergaben, dass die Geschwulstgrösse bei der überwiegenden Mehrzahl der traumatisierten Mäuse über 1500 mg hinausging, bei der Mehrzahl der Kontrolltiere dagegen nicht. Dies deutet darauf hin, dass die Geschwulst bei den Versuchsmäusen in der gleichen Zeit rascher zunahm als bei den Kontrolltieren. Auch die Lebensdauer der Versuchsmäuse war im Durchschnitt um 10 Tage kürzer als die der Kontrollen.

Die funktionelle Schwächung der Gehirnrinde bringt demnach bei den Mäusen für das überimpfte Karzinom günstige Bedingungen zustande.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir in einer Gruppe der durchgeführten Versuche im Laufe der Entwicklung der überimpften, induzierten und spontanen Geschwülste in der höheren Nervenfunktion der Mäuse Störungen beobachteten, und zwar auch schon in der Periode vor dem Erscheinen der Geschwulst. Die andere Versuchsgruppe beweist, dass die mit der Läsion bzw. Schwächung des Zentralnervensystems verknüpften Einwirkungen die Entwicklung des Geschwulstprozesses begünstigen.

Diese Feststellungen sind durch die Versuche bekräftigt worden, die auf die Störung der Beziehungen zwischen Organen (Niere und Leber) und dem Zentralnervensystem gerichtet waren und aus denen hervorging, dass auch diese die Entwicklung der Geschwulst in dem betreffenden Organ begünstigen.

H. S. KOSCHTOJANZ

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER I. STAATLICHEN »LOMONOSOW«-UNIVERSITÄT, MOSKAU

**Der Stoffwechsel der Eiweisskörper und die nervöse Regulation**

Im Strukturzustand des kontraktiven Eiweisses spielen die Sulfhydryl-Gruppen eine grosse Rolle. Das isolierte Froschherz zeigt rhythmische Kontraktionen, was darauf hinweist, dass der Strukturzustand des kontraktiven Eiweisses und die Stoffwechselvorgänge in den Muskelementen und nervösen Elementen des Herzens noch keine tiefgreifenden Veränderungen erlitten haben. Wenn wir jedoch das isolierte Froschherz der Wirkung eines sogenannten Thiolgiftes, d. h. einer die Sulfhydryl-Gruppen bindenden Substanz aussetzen, z. B. Kadmiumchlorid in das Herz einspritzen, werden die Kontraktionen des Herzens plötzlich kleiner, und schliesslich setzt die Herztätigkeit ganz aus.

Wenn wir jetzt von aussen minimale Mengen Zystein, d. h. eine freie Sulfhydrylgruppen enthaltende Substanz ins Herz einspritzen, beginnt die rhythmische Kontraktion des Herzens von neuem.

Zur Erzielung dieses Effektes war in den Versuchen *T. M. Turpaews* ein Tropfen einer auf  $1 \cdot 10^{-4}$  verdünnten Zysteinlösung schon ausreichend. Diese Wirkung des Zysteins beruht auf Wiederherstellung der durch das Thiolgift gestörten Struktur der Eiweisskörper, sowohl des kontraktiven Substrates als auch der Fermente, von denen der normale Stoffwechsel und die normale Funktion des Herzens abhängen.

Nicht nur Zystein, sondern auch Harnstoff und Guanidin stellen — wie zu erwarten war — die Herztätigkeit wieder her, da diese Substanzen — wie dies die Experimente *T. M. Turpaews* zeigten — die kompliziert aufgebauten Moleküle der Eiweisskörper auf eigenartige Weise »erschüttern« und so aus ihnen Reserve-Sulfhydrylgruppen befreien.

Eine andere Versuchsreihe zeigte, dass unter Wirkung der Thiolgifte, d. h. bei Lähmung der Sulfhydrylgruppen die Verstärkung der Herzmuskelkontraktionen durch Adenosintri-phosphorsäure ausbleibt. Wenn wir jedoch dem Perfusat Zysteinlösung oder Dimerkaptopropanol-Lösung hinzufügen, gewinnt der Herzmuskel seine Empfindlichkeit der Adenosintri-phosphorsäure gegenüber zurück.

Wenn wir die Sulfhydrylgruppen ausschalten, bleibt die bekannte herzlähmende Wirkung der Reizung des Nervus vagus bzw. der Verabreichung von Azetylcholin aus. Der Vagus-Effekt wird jedoch durch Zystein wiederhergestellt. (*T. M. Turpaew* 1946).

Jeder Physiologe kennt die Erscheinung, dass nach wiederholter Vagusreizung die herzlähmende Wirkung immer schwächer wird und endlich ganz ausbleibt. *K. S. Logunowa* zeigte jedoch, dass diese Erscheinung auf Erschöpfung der vorhandenen Sulfhydrylgruppen zurückzuführen ist, da bei Hinzufügen von Harnstoff zum Perfusat — welche Substanz, wie bereits erwähnt, neue

Sulfhydrylgruppen befreit — die herz lähmende Wirkung des N. Vagus trotz oft wiederholter Reizung bestehen bleibt.

P. S. KUPALOW

### **Physiologische Untersuchung der kombinierten, bedingt reflektorischen motorischen Funktion des Tieres**

Auf Grund der bisherigen Untersuchungsergebnisse der bedingten Reflexe bot sich bereits Gelegenheit, das kombinierte, natürliche, hauptsächlich in der motorischen Funktion zum Ausdruck kommende *Verhalten* des Hundes unter Verhältnissen zu untersuchen, in denen dem Tier vollständige Bewegungsfreiheit gesichert wird. Das Ziel war, alle Reaktionen im Verhalten des Tieres physiologisch zu deuten.

Der Versuch wurde folgendermassen durchgeführt. Der Hund kann sich in einem grossen Zimmer vollkommen frei bewegen (mit dem Experimentator besteht kein unmittelbarer Kontakt). Der Hund wird allmählich daran gewöhnt, seine Nahrung auf einem Tisch zu bekommen. Zwischen dem Geräusch des Metronoms und der Nahrungsaufnahme wird eine bedingte Verbindung aufgebaut. Es lässt sich erreichen, dass das Tier vor der Anwendung des Metronoms sich in einem bestimmten Teil des Zimmers aufhält und sich in einer besonderen Lage befindet (sitzt, geht, liegt).

Hieraus kann gefolgert werden, dass 1. das Verhalten des Hundes gesetzmässig ist und von äusseren Wirkungen bestimmt wird, dass 2. auch ein gewisses Gebiet des Zimmers (Raumfaktor) ein bedingter Reiz sein kann (sowohl positiv als auch negativ) und dass 3. die Bewegung des Tieres als bedingter Bewegungsreflex aufzufassen ist.

Dieser ausgebaute bedingte Reflex (Raum-Metronom-auf den Tisch Springen-Nahrungsaufnahme) kann mit neuen bedingten Reflexen assoziiert werden (Belecken der Lampe). Schliesslich war der vollständige Verlauf des Versuchs folgender. Die Lampe leuchtet auf, der Hund beleckt sie, stellt sich auf eine Decke und blickt zum Metronom hin, das dann zu funktionieren beginnt, das Tier springt auf den Tisch und bekommt zu fressen. Hier sind also sämtliche Elemente des normalen Verhaltens vorhanden: die äusseren Reize und die aktive Bewegung. Dieses Verhalten ist aus einfachen bedingten Reflexen synthetisiert worden. Die kombinierten Reflexe wurden als *bedingte Situationsreflexe* bezeichnet (weil sie von der experimentellen Situation bestimmt werden).

Im weiteren untersuchten wir die physiologischen Gesetzmässigkeiten der kombinierten bedingten Reflexe. Nebenreize vor dem Belecken der Lampe verwirren das Verhalten des Tieres vollständig. Werden sie jedoch angewandt, wenn der Hund den ganzen Funktionszyklus beinahe beendet hat, so wirkt



der Nebenreiz ebenso wie das Metronom. *Spontane Reaktionen* (z. B. der Abschüttlungsreflex können zu bedingten Reizen der Fressreaktion umgewandelt werden. Zwischen dem auf spontane Reaktionen aufgebauten bedingten Reflex und dem üblichen bedingten Reflex (z. B. Belecken der Lampe) besteht kein wesentlicher Unterschied, sie lassen sich unter identischen Bedingungen ausbauen. Doch gibt es auch Abweichungen. Die Entwicklung der *willkürlichen* Reaktionen (gewöhnliche bedingte Reflexe) geht rasch vor sich, die der auf spontane Reaktionen aufgebauten bedingten Reflexe sehr langsam. Die gewöhnlichen bedingten Reflexe können mehrmals und rasch wiederholt werden. Der auf Spontanreaktionen aufgebaute bedingte Reflex dagegen lässt sich nur einige Male wiederholen.

Die Ursache des Unterschiedes liegt darin, dass die willkürlichen Bewegungen im Leben des Tieres ständig eingeübt werden. Die Zellen im motorischen Gebiet der Rinde treten infolgedessen leicht mit anderen Rindengebieten (Sehen, Hören usw.) in Verbindung. Demgegenüber tritt z. B. das Zentrum des Erschütterungsreflexes im Leben des Tieres z. B. mit dem Fressreflexzentrum (der im obigen Versuch ausgebaut wurde) nur selten in Verbindung.

Auf Grund dieser Versuche bin ich der Ansicht, dass der gesamte Mechanismus des sog. Willens ein physiologischer Prozess ist. Er besteht im wesentlichen in der Fixation bestimmter motorischer bedingter Reflexe und im leichten Hervorrufen derselben mit Hilfe des speziellen neuralen Mechanismus der Rinde.

Natürlich kommen diese bedingten Reflexe beim Menschen nicht nur auf äussere Reize zustande, sondern auch durch Wortreize (zweites Signalsystem)

WL. MISSIURO, ST. KOZŁOWSKI, I. WOJCIESZAK

ABTEILUNG FÜR PHYSIOLOGISCHE ARBEITEN DER MEDIZINISCHEN AKADEMIE, WARSCHAU

## **Der Einfluss der funktionellen Zustände der Gehirnrinde auf die Arbeitsfähigkeit während der Wirkung gewisser Aussenreize**

In früheren Untersuchungen hatte man festgestellt, dass die Einwirkung komplexer Reize beim Anblick einer anderen, dieselbe Arbeit an der Seite der Versuchsperson verrichtenden Person in der Mehrzahl der Fälle (70%) einen ergotropen Einfluss auf die Versuchsperson ausübt. Es wurde nachgewiesen, dass dieser Einfluss vom Mechanismus der bedingten Reflexe abhängt. Zur oben beschriebenen Reaktion kommen noch die adaptativen Veränderungen der vegetativen Funktionen hinzu, die in der Beschleunigung der Herztätigkeit, der gesteigerten Ventilation der Lungen, den biochemischen Veränderungen des Blutes usw. bestehen.

Man hatte gleichfalls festgestellt, dass gewisse Personen auf diese Bedingungen mit einer Abnahme der Arbeitsfähigkeit reagieren. Die hier geschilderten Untersuchungen bezweckten, den Mechanismus solcher Reaktionen zu klären.

Zu den Versuchen wurden 23 Personen herangezogen. Zuerst wurde eine Versuchsreihe zu Kontrollzwecken durchgeführt, um die Reaktionsweise der Versuchsperson festzustellen. (Ist die Arbeit einer Person in Gesellschaft einer anderen wirksamer, gleich oder weniger wirksam, als wenn diese Arbeit allein verrichtet wird?) Danach wurde die Reizbarkeit der Gehirnrinde pharmakologisch verändert (durch Verabreichung von Coffeinum natr. benz. oder von Natriumbromatlösung) und dann die Reaktion der Versuchsperson auf den durch die Umgebung ausgeübten Reiz (im Vergleich zu einer anderen, neben der Versuchsperson arbeitenden Person) geprüft.

Es konnte hierbei festgestellt werden, dass der spezifische Einfluss der Arbeitsbedingungen in Gesellschaft oder in einer Arbeitsgruppe von den gegenseitigen Beziehungen und von der Intensität der Reiz- und Hemmzustände in der Gehirnrinde abhängt. Eine Veränderung der Reizbarkeit der Gehirnrinde hatte eine quantitative Veränderung der fraglichen Reaktionen oder sogar eine Veränderung ihrer Natur zur Folge. So reagierte z. B. die Versuchsperson infolge der Intensivierung der Reizprozesse auf den in den Versuch eingeführten Reiz mit einer Erhöhung der Arbeitsfähigkeit, anstatt eine Verminderung dieser Fähigkeit zu zeigen, was die normale Reaktion unter diesen Verhältnissen war. Es wurde ebenfalls festgestellt, dass die Reize, die vom Anblick einer gewissen an der Seite arbeitenden Person herrührten, den Charakter von Hemmreizen annehmen können. Der wesentliche Charakter dieser Reaktion hängt zweifellos vom nervösen Typ der Versuchsperson ab und kann auf pharmakologischem Wege verändert werden.

#### Z. SERVIT

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER TSCHECHOSLOWAKISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, PRAG

### **Einige praktisch bedeutsame Beiträge zur Physiologie des Elektroschlafes**

Bei höheren Säugetieren übt schwacher Gleichstrom keinerlei hypnotische Effekte aus, wohl aber kommt dem gleichen Strom eine hypnotische Wirkung dann zu, wenn er mit einer niedrigen, unterschwelligen Dosis eines Hypnotikums kombiniert wird. Hierbei bestehen gesetzmässige Beziehungen des durchgeleiteten Stromes (geprüft wurden zwei Hypnotika, nämlich Chloralhydrat und Evipan). Als hypnotisch wirksam erwiesen sich sämtliche Kombinationen, mit Ausnahme der Versuchsanordnung Chloralhydrat + Anode am Kopfe des Tieres. Ebenso verstärkt eine — wenn auch nur geringfügige — Zugabe von Wechselstrom oder von unterbrochenem Gleichstrom den hypnotischen Effekt des konstanten Gleichstroms, aber nur dann, wenn sich am Kopfe des Tieres die Anode des

Gleichstromes befindet. Sowohl der unterbrochene als auch der Gleichstrom wirken vorwiegend durch unmittelbare Reizung der Hirnrinde. Die Reizung der sensitiven Hautrezeptoren spielt hierbei die Rolle eines bedeutungslosen, wenn nicht geradezu störenden, enthemmenden Faktors. Durch die Anästhesierung der Haut der Hirnhäute wird der hypnotische Effekt des unterbrochenen Stromes nicht gestört, sondern sogar eher vertieft. Auf die Applikation des Stromes hin bildet sich — wenigstens bei einigen Typen der Versuchstiere — leicht ein bedingter Hemmungsreflex aus. Diese bedingte Hemmung summiert sich mit der durch Strom und Hypnotika hervorgerufenen Hemmung, wodurch eine frühzeitige und ganz wesentliche Verminderung der Dosen des Stromes und der Pharmaka ermöglicht wird. Auf Grund der im Tierversuch gewonnenen Erfahrungen wurde der Prototyp eines für die klinische Applikation bestimmten Apparates konstruiert, welcher gegenwärtig praktisch erprobt wird. (Am Ende des Referates Vorführung eines Kurzfilms über den beim Hund durch konstanten Gleichstrom herbeigeführten Elektroschlaf sowie den auf Grund elektrischer und pharmakologischer Reize ausgearbeiteten bedingten Schlaf.)

A. M. WOROBJOW

»BOGOMOLETZ«-INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE DER WISSENSCHAFTLICHEN AKADEMIE DER UKRAINISCHEN  
SSR, KIEW

### **Charakteristische Erscheinungen in der bedingten Reflexfunktion von Tieren bei Lageveränderung**

Der Einfluss der Bewegung auf die bedingten Reflexe wurde untersucht. Beim Gehen des Tieres mit einer Geschwindigkeit von 3–3,5 km/Stunde ist folgendes zu beobachten :

1. Die im Ruhezustand des Tieres ausgebildeten positiven bedingten Reflexe werden stärker, erreichen rasch das Maximalniveau und sind sehr konstant.

2. Der Unterschied zwischen den auf die verschiedenen biologisch bedingten Reize im Ruhezustand erhaltenen Reaktionen wird beim Gehen ausgeglichen.

3. Beim Übergang vom Ruhezustand zum Gehen bzw. umgekehrt zeigen die bedingten Reflexe rasch die für den Ruhezustand bzw. für das Gehen charakteristischen Reaktionen.

4. Während des Gehens wird die Hemmung schwächer. Die differenzierende Hemmung ist unvollkommen, ein Erlöschen ist nur sehr langsam zu erreichen und hört auch rasch auf.

5. Auf Grund dieser Feststellung wird betont, dass beim Gehen die von den Rezeptoren der in Funktion befindlichen Muskeln ausgehenden Impulse den funktionellen Zustand der Gehirnrinde verändern. Wahrscheinlich ist die Erre-

gung des motorischen Rindenanalysators irradial, so dass in der ganzen Rinde der Prozess der Erregung verstärkt und der der Hemmung geschwächt wird.

### *Vorträge ungarischer Verfasser*

GY. SZÉKELY

ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## **Untersuchung der Entwicklung optischer Reflexmechanismen an Amphibienlarven**

Durch Transplantation der nasalen oder temporalen Hälfte früher epithelialer Retinaflächen von Triton taeniatus-Larven an die Stelle der gegensätzlichen Retinahälften anderer Larven ähnlichen Alters brachten wir aus zwei identischen Retinahälften bestehende (nasal-nasale, temporal-temporale) Augenanlagen zustande. Nach der Entwicklung der Sehfähigkeit verfügten die Tiere über ein der ursprünglichen Lokalisation der Retinateile entsprechendes falsches Sehfeld. Aus den Symptomen, die nach Läsionen im primären optischen Feld des Mesenzephalons dieser über ein falsches Sehfeld verfügenden Larven auftraten, kann der Schluss gezogen werden, dass die Neuronelemente des bereits determinierten Retinaepithels nur mit den ihrer ursprünglichen peripheriozentralen Projektion entsprechend gelagerten Tektumneuronen in Verbindung zu treten vermögen.

E. HETÉNYI, E. VARGA, GY. BOTH, A. ZSINDELY

PHYSIOLOGISCHES UND BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## **Beiträge zum Mechanismus des Orbelischen Phänomens**

Aus *Orbelis* Untersuchungen ist bekannt, dass ein entsprechender sympathischer Reiz oder Adrenalin die Tension des ermüdeten quergestreiften Muskels erhöhen. Nach den Feststellungen von *Cori* und Mitarbeitern vermag Adrenalin die inaktivierte Phosphorylase erneut zu aktivieren. Infolgedessen war anzunehmen, dass die die Muskelermüdung herabsetzende Wirkung des Adrenalins mit seiner Fähigkeit zur Aktivierung der Phosphorylase zusammenhängt.

Die Versuche nahmen wir am *Sherringtonschen* Kaninchen durch indirekte Reizung vor. Die Ermüdung der Muskeln der beiden hinteren Extremitäten geschah parallel unter identischen Umständen. Das zur Messung der Phosphorylase-Aktivität herausgeschnittene Muskelstück liessen wir in einer Äther-Kohlensäureschnee-Mischung gefrieren. Die Bestimmung der Enzymaktivität des NaF-haltigen Extraktes geschah durch Messung des aus Glukose-1-Phosphat freigesetzten anorganischen P. In Kontrollversuchen bestimmten wir die Phos-

phorylase-Aktivität der ruhenden und ermüdeten Muskeln. Die Phosphorylase-Aktivität des *M. gastrocnemius* der auf gleiche Weise gereizten und ermüdeten beiden hinteren Extremitäten stimmte innerhalb von 10% überein und war je nach dem Grad der Ermüdung stets niedriger als die Enzymaktivität des ruhenden Muskels.

In 20 Versuchen wurde nach der unter gleichen Umständen hervorgerufenen Ermüdung der Muskeln der beiden hinteren Extremitäten ein Stück aus dem *M. gastrocnemius* der als Kontrolle dienenden Seite zu Untersuchungszwecken ausgeschnitten. Nach der Entwicklung der Wirkung des hiernach i. v. verabreichten Adrenalins entnahmen wir ein Muster aus dem *M. gastrocnemius* der Gegenseite. Auf Wirkung der Adrenalin-Injektion trat eine ausgeprägte Zunahme der Muskeltension in 16 Fällen ein. In 14 dieser 16 Versuche nahm auch die Phosphorylase-Aktivität im Muskel im Vergleich zur Kontrolle ausgesprochen zu, während sie in 2 Fällen einen mit der Kontrolle identischen Wert aufwies. In den 4 Fällen, in denen das Adrenalin die Tension des ermüdeten Muskels nicht gesteigert hatte, war auch die Enzymaktivität unverändert geblieben.

Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass in der die Muskelermüdung hemmenden Wirkung des Adrenalins — im Gegensatz zu den Literaturangaben, wonach der Angriffspunkt des Adrenalins ausschliesslich die neuromuskuläre Funktion ist — auch der phosphorylaseaktivierenden Fähigkeit des Wirkstoffes eine Rolle zukommt.

L. CSALAY, G. HORVÁTH, GY. LUDÁNY

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### **Neue Untersuchungen über die Adrenalin-Histamin-Gegenregulation**

Laut einer früheren Mitteilung der Verfasser erhöht der Schmerz als physiologische reflektorische Erregung des Sympathikus für eine kürzere Zeit, vorübergehend den Histamingehalt des Blutplasmas; nach Ausschaltung der Nebennieren bleibt jedoch diese Erscheinung aus. Als Fortsetzung bzw. Ergänzung der obigen Feststellungen wurde untersucht, auf welche Weise die unmittelbare Reizung des *N. splanchnicus* bzw. der vom *Sinus caroticus* her ausgelöste Pressorreflex den Histamingehalt der Blutflüssigkeit verändert; des weiteren wurde versucht, jene kleinste Adrenalindosis festzustellen, die zu einer noch nachweisbaren Histaminämie führt.

Die diesbezüglichen Versuche wurden an grossen Hunden in Chloralosenarkose ausgeführt. Der *N. splanchnicus* wurde an der linken Seite auspräpariert und dann unter der Ligatur 2 Minuten lang mit einem Induktor (2 V; 10 cm TT) peripherisch gereizt. Der Versuchsbeginn erfolgte 30 Minuten nach dem Frei-

setzen des Nerven; 2, 5 und 10 Minuten nach dem Reiz wurde Blut entnommen. In den Versuchen mit Auslösung von Pressorreflexen wurden die Fasern des N. depressor an beiden Seiten hoch am Hals durchschnitten; auf diese Weise konnten nach Druck auf die Carotis communis Reaktionen von 80—100 Hgmm erhalten werden. Adrenalin wurde in verschiedenen Konzentrationen minütlich in Mengen von 1 ml (in physiol. Kochsalzlösung gelöst) in die V. femoralis infundiert. Die Blutentnahmen erfolgten aus der gegenseitigen V. femoralis mit Hilfe einer Spritze. — Zur Histaminextraktion wurden 5 ml Oxalatplasma nach der Methode von *Zon-Ceder-Crigler* aufgearbeitet. Die Extraktion selbst erfolgte nach dem Verfahren von *Barsoum* und *Gaddum* in der Modifikation von *Code*. In Verbindung mit den Leukozyten wurde auch die Auffassung von *Mon-gar* berücksichtigt. Der Histamingehalt der Extrakte wurde am Blutdruck von mit Atropin behandelten Katzen und am Ileum von mit Atropin behandelten Meerschweinschen bestimmt.

In den Versuchen wurde festgestellt, dass

1. sich der Histamingehalt des Blutplasmas bei Reizung des N. splanchnicus reversibel erhöht. Die Wirkung erreicht ihr Maximum in der 2. bzw. 5. Minute. Der Effekt hält 10 Minuten lang an;

2. sich infolge des vom Sinus caroticus her ausgelösten Pressorreflexes keine Veränderung im Histamingehalt der Blutflüssigkeit wahrnehmen liess;

3. die kleinste Adrenalinkonzentration, die noch eine Erhöhung des Histamingehaltes des Blutplasmas an Hunden, die mit Chloralose narkotisiert wurden, auslöst, zwischen einen Wert von 3 und 6  $\gamma$ /kg/min fällt;

4. intravenös verabreichtes Noradrenalin — im Einklang mit den Literaturangaben (*Staub*) — auch an Hunden eine vorübergehende Histaminämie hervorruft;

5. auf Grund der obigen Ausführungen der von *Eichler* und *Barfuss* (1940) beschriebene Adrenalin-Histamin-Antagonismus auch unter physiologischen Verhältnissen auftreten kann und nicht bloss ein pharmakologischer Effekt ist.

K. WEISZ, M. HÄNDEL, J. PATAKI

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Durch Asphyxie hervorgerufene experimentelle Hypertonie

Es ist durch Literaturangaben bewiesen, dass sich eine mehr oder minder andauernde Erhöhung des Blutdruckes erreichen lässt, wenn man den Organismus eine längere Zeit hindurch Aussenreizen aussetzt (*Ferris*, *Yeakel*, *Shenkin Medoff* und *Bongiovanni*, *Händel* und Mitarbeiter, *Makaritschew* und *Kurzin*). Von diesen Angaben ausgehend wurde nun untersucht, ob die häufige Provo-

kation der *Cannonschen* Alarmreaktion — als Aussenreiz — imstande ist, eine andauernde Blutdruckerhöhung hervorzurufen.

Die Versuche wurden an weissen Ratten, die aus derselben Zucht stammten, ausgeführt. Die Tiere wurden 28 Tage einmal täglich der Wirkung von Asphyxie in der Weise ausgesetzt, dass sie in ein luftdicht verschliessbares Pulverglas gebracht wurden. Die Kontrolle des Blutdruckes erfolgte vor Versuchsbeginn und wöchentlich während des Versuches mit der von *Herr* modifizierten *Kerstenschen* photoelektrischen Methode. Nach der 28 Tage dauernden Asphyxiebehandlung wurde der Blutdruck der Tiere noch weitere 3 Wochen lang beobachtet. Als Kontrolle diente der Blutdruck von Tieren aus derselben Zucht, die aber keine Asphyxiebehandlung erhalten hatten. Der Blutdruck der der Wirkung der Asphyxie ausgesetzten Tiere erhöht sich allmählich bis zur dritten Woche und bleibt dann, wenn die Asphyxiebehandlung fortgesetzt wird, auf einem Wert von etwa 150 Hgmm. Nach Einstellung der Asphyxiebehandlung nimmt der Blutdruck wieder allmählich ab, doch wird der Ausgangswert selbst am 49. Tage des Versuch noch nicht erreicht.

Eine andere Tiergruppe wurde nach 14tägiger Asphyxiebehandlung getötet und dann eine Bestimmung des Nebennierengewichtes sowie eine histologische Untersuchung der Niere durchgeführt. Hierbei konnten weder Hypertrophie der Nebenniere noch für Hypertonie charakteristische histologische Veränderungen in der Niere gefunden werden.

Obwohl der Pathomechanismus der entstandenen Hypertonie noch nicht bekannt ist, scheint die Tatsache von Bedeutung zu sein, dass durch häufige Provokation von natürlichen Sympathikus-Reizen eine beträchtliche und andauernde Erhöhung des Blutdruckes hervorgerufen werden kann.

M. HÄNDEL, I. BACH, J. SÓS

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT UND HAUPTSTÄDTISCHES SPITAL  
IN DER PÉTERFFY SÁNDOR-GASSE, BUDAPEST

## Die Wirkung des Na-K-Verhältnisses der Diät auf die experimentelle renale und neurogene Hypertonie an Ratten

Es ist seit langem bekannt, dass eine der wichtigsten Funktionen der Nebenniere die Aufrechterhaltung des Elektrolytgleichgewichtes ist und dass die Störung dieses Gleichgewichtes auch den Blutdruck beeinflusst. In den hier besprochenen Versuchen wurde die Wirkung der Verschiebung des Na-K-Verhältnisses der Diät auf den Blutdruck von Versuchstieren untersucht.

Die Versuche wurden an weissen Ratten mit einem Körpergewicht von 120—150 g ausgeführt, die aus derselben Zucht stammten. An den Tieren wurde die *Grollmannsche* Operation vorgenommen, dann wurden sie in drei Gruppen

geteilt. Alle drei Gruppen erhielten Sóssche Normalkost, doch betrug bei der ersten Gruppe das Na-K-Verhältnis 1 : 1, bei der zweiten Gruppe 1 : 16 und bei der dritten Gruppe 7 : 1. Die Ergebnisse zeigten, dass der Blutdruck der an K-reicher Diät gehaltenen Tiere einen wesentlich niedrigeren Wert aufwies als der Blutdruck der Kontrollratten bzw. der an Na-reicher Kost gehaltenen Tiere.

In der nächsten Versuchsreihe wurde an den Tieren — nach der früher beschriebenen Methode — durch Aussenreize (Schall, Licht, elektrischer Schlag) Hypertonie hervorgerufen, wonach die Tiere in der gleichen Weise wie beim vorigen Versuch in drei Gruppen geteilt wurden. Sie erhielten dieselbe Diät wie oben beschrieben, wobei auch das gleiche Na-K-Verhältnis eingehalten wurde. Die Ergebnisse wiesen eine Ähnlichkeit miteinander auf, auch hier liess die K-reiche Diät keine Erhöhung des Blutdruckes zu.

Schliesslich wurde untersucht, in welcher Weise die Veränderung des Na-K-Verhältnisses bei nicht hypertonschen, normalen Ratten den Blutdruck beeinflusst. In diesem Falle konnte eine geringfügige Blutdruckveränderung festgestellt werden, die in derselben Richtung wie bei den vorhergehenden Versuchen erfolgte.

Auf Grund der obigen Ergebnisse lässt sich also feststellen, dass eine Verschiebung des Na-K-Verhältnisses zugunsten des K mässigend auf den Blutdruck wirkt und insbesondere die Höhe der renalen Hypertonie wesentlich vermindert.

M. LAMBRECHT, S. BRAUN, I. BACH, M. HÄNDEL

HAUPTSTÄDTISCHES SPITAL IN DER PÉTERFFY SÁNDOR-GASSE UND PATHOPHYSIOLOGISCHES  
INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### **Histologische Untersuchungen an experimentell in Hypertonie versetzten Ratten. Der Einfluss des Na-K-Verhältnisses der Diät auf die Mitochondrienstruktur der Niere von Ratten**

Es wurden die Niere und die übrigen viszerale bzw. endokrinen Organe von weissen Ratten untersucht, die von *Händel* und Mitarbeitern behandelt und in renale (nach *Grollmann* hervorgerufene) Hypertonie versetzt waren.

Die untersuchten Tiere gliederten sich in zwei Hauptgruppen : *a*) Ratten, die an K-reicher, K-armer und Normaldiät gehalten wurden ; *b*) an ähnlicher Diät gehaltene Ratten, die nach *Grollmann* in renale Hypertonie versetzt waren.

Der histologische Befund ergab, dass von den Tieren mit renaler Hypertonie die sklerotischen Veränderungen der Niere der an K-reicher Diät gehaltenen Ratten signifikante Unterschiede gegenüber den an K-armer Diät gehaltenen zeigten. Bei den ersteren traten nämlich die sklerotischen Veränderun-



gen nicht hervor, während bei den letzteren starke histologische Veränderungen zu beobachten waren. Ein Unterschied zeigte sich auch in der Schichtung der Nebennierenrindensubstanz.

Signifikante Unterschiede wurden auch in der Mitochondrienstruktur der Niere und der übrigen viszeralen Organe — mit dem Phasenkontrastmikroskop — festgestellt. Bei den an K-armer Diät gehaltenen Ratten liessen sich in der Epithelauskleidung der gewundenen Kanälchen der Niere ein Zugrundegehen der retronuklearen Mitochondrienstruktur sowie eine Abhebung und seröse Durchtränkung der Grundmembran beobachten.

Als signifikant darf angesehen werden, dass in der Gruppe der an K-armer und Na-reicher Diät gehaltenen Tiere diese Veränderungen in jedem einzelnen Fall angetroffen wurden und dass die Hypertonie dieser Tiere am ausgeprägtesten war.

M. IRÁNYI, A. G. B. KOVÁCH, J. ANTAL

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### **Die Wirkung verschiedener Hypothalamusläsionen auf das Hypophysen-Nebennierenrinden-System und auf die Empfindlichkeit gegenüber traumatischem Schock**

In den vorliegenden Untersuchungen sollte die Regulation des Hypophysen-Nebennierenrindensystems durch das ZNS, insbesondere den Hypothalamus, einer Klärung nähergebracht werden.

Die Versuche wurden an 857 männlichen weissen Ratten eigener Zucht mit einem Durchschnittsgewicht von 165 g durchgeführt. Die Hypothalamusläsionen wurden in verschiedenen Regionen durch Elektrokoagulation mittels eines *Szentágothaischen* stereotaktischen Geräts eigener Konstruktion gesetzt. Die Aktivität des Hypophysen-Nebennierenrindensystems wurde am Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren und an der Eosinophilenzahl im Kapillarblut gemessen. Die Auslösung des Schocks erfolgte durch Einfrieren beider Hinterextremitäten in flüssiger Luft.

Danach ergibt sich: Nach einseitiger Adrenalectomie, im traumatischen Schock und nach s. c. Adrenalininjektion fehlt in 50% der Fälle die Verminderung des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren sowie eine Abnahme der Eosinophilenzahl, wenn vorher eine doppelseitige Hypothalamusläsion gesetzt wurde.

Die Überlebenszeit der geschockten Ratten mit Hypothalamusläsion ist kürzer als die normaler geschockter Tiere. Zwischen dem Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren und der Überlebenszeit der geschockten Tiere besteht keine Beziehung.

## Regeneration des Stoffwechsels und des histologischen Bildes der Muskulatur im Schock

In früheren Untersuchungen haben wir gezeigt, dass im Schock der Gehalt der Organe an ATP abnimmt und in der anaeroben Glykolyse schwere Veränderungen nachweisbar sind. Einige Stunden nach dem Trauma kommt es praktisch zum Stillstand der Phosphorylation des Glykogens in der geschädigten Muskulatur, dagegen kommt es zur Steigerung der Amylase-Aktivität selbst in der intakten Muskulatur.

In unserer Versuchsreihe haben wir den Gehalt an anorganischem Phosphor, ATP, Glykogen sowie die Phosphorylase- und Amylase-Aktivität von 60 Ratten im ischämischen Schock, 2—5 Stunden nach Abbindung der hinteren Extremitäten bestimmt; die Untersuchungen haben wir 2, 7 und 14 Tage später sowohl in den intakten Bauchmuskeln wie in den ischämischen Schenkelmuskeln wiederholt. Gleichzeitig haben wir die Muskeln auch histologisch untersucht.

Der ATP-Gehalt der abgebundenen Muskeln sinkt unmittelbar nach dem Versuch sowie 2 Tage später um cca. 30%, nach einer Woche wird der Ausgangswert erreicht. Im intakten Muskel bleibt der ATP-Gehalt unverändert. Unmittelbar nach Auflassung der Abbindung sinkt der Glykogengehalt im ganzen Körper auf die Hälfte des Ausgangswertes. Dieser wird in den intakten Muskeln in der ersten Woche, in den ischämisch gewesenen Muskeln in 2 Wochen erreicht. Die Phosphorylierung des Glykogens hört in den ischämischen Muskeln nach 2 Tagen völlig auf, auch nach 2 Wochen wird nur die Hälfte des Ausgangswertes erreicht. In intakten Muskeln sinkt der Wert 2 Tage nach dem Trauma. Die hydrolytische Spaltung des Glykogens nimmt vorübergehend zu, 2 Tage nach dem Trauma sind keine Abweichungen mehr nachweisbar.

Histologisch fand sich in den ischämischen Muskeln in den ersten 2 Tagen nach der Abbindung Ödem, entzündliche Einschmelzung und Nekrose. Diese Veränderungen gehen in 1—2 Wochen allmählich zurück, trotz den gleichzeitig noch bestehenden biochemischen Abweichungen.

Die intakte Muskulatur erwies sich als normal.

Wir möchten aus unseren Ergebnissen hervorheben, dass die Aktivität der Phosphorylase beim Schock auch in der intakten Muskulatur abnimmt. Dieser Befund kann die Muskelschwäche nach Schockzuständen erklären.

Die Änderung des Glykogengehaltes ging in unseren Versuchen mit der Aktivität der Phosphorylase oft nicht parallel; so fanden wir z. B. nach der Auflassung der Abbindungen niedrigen Glykogengehalt in den intakten Muskeln bei normaler Phosphorylase-Aktivität. Diese Beobachtungen sind ein weiterer Beweis für die Annahme, dass in der Muskulatur auch die hydrolytische Glyko-

genspaltung eine Rolle spielt. Es scheint noch problematisch, ob bei niedriger Phosphorylase-Aktivität und normalem Glykogengehalt die Abnahme der ausschliesslichen Rolle der Phosphorylase in der Glykogensynthese befriedigend ist.

A. FONYÓ, A. G. B. KOVÁCH, T. VITTAY, G. POGÁCSA

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## In vitro-Glukoseverbrauch und ATP-Synthese des Hirngewebes von Tieren im Schockzustand

*Kovách* und Mitarbeiter hatten nachgewiesen, dass der Zuckerverbrauch des Rattendiaphragmas im terminalen Stadium des traumatischen Schocks durch eine Abnahme der Hexokinaseaktivität gehemmt ist. Der ATP-Gehalt der Gewebe — auch des Gehirns — fällt unter die Norm. Danach konnte vermutet werden, dass eine Störung der energieliefernden Stoffwechselforgänge im Gehirn die Generalisierung der Schocksymptome bewirkt.

Unsere Untersuchungen dienten der Klärung folgender Fragen: 1. Wird der Glukoseverbrauch des Hirngewebes im Schock verändert? 2. Ist solches Hirngewebe unter optimalen *in vitro*-Bedingungen zur ATP-Synthese befähigt?

Der Schock wurde wie üblich durch Erfrieren beider Hinterextremitäten mittels flüssiger Luft erzeugt. Im terminalen Stadium wurden die Tiere dekapiert, die sofort entnommenen Hemisphären kamen frisch zur Verwendung. Die Messung des Zuckerverbrauches erfolgte am vollständigen Hirnhomogenat in Luftatmosphäre mit der durch *Elliot* modifizierten *Krebs-Henseleitschen*, Phosphatlösung teilweise auch an Hirnrindenschnitten in O<sub>2</sub>-Atmosphäre. Der Sauerstoffverbrauch wurde im *Warburg*-Apparat bestimmt, der Glukoseverbrauch nach *Somogyi-Schaffer* gemessen. Die Untersuchung der Hexokinase-Aktivität erfolgte nach *Collowick-Cori* in einer Atmosphäre von 5% CO<sub>2</sub> und 95% N<sub>2</sub>. Dabei kann aus dem Zuckerverbrauch auf die Hexokinase-Aktivität geschlossen werden.

Der Glukoseverbrauch von Hirnhomogenat oder Hirnrindenschnitten vermindert sich im Schockzustand gegenüber der Norm nicht, wir sahen eher eine Steigerung. Im Gegensatz zu den Ergebnissen am Muskel zeigt auch die Hexokinase-Aktivität im Gehirn keine Abnahme. Durch Insulin lässt sich — wieder im Gegensatz zu den Verhältnissen im Muskel — die Hexokinase-Aktivität des Hirngewebes weder bei normalen noch bei geschockten Ratten erhöhen. Die ATP-Synthese in Hirnrindenschnitten — nach *Ács-Balázs-Straub* bestimmt — bleibt *in vitro* unter dem *in vivo* zu beobachtenden Wert. Auch unter diesen Voraussetzungen besteht zwischen dem Hirngewebe geschockter und normaler Ratten bezüglich der ATP-Synthese kein signifikanter Unterschied.

Daraus wird gefolgert, dass der früher durch Verff. nachgewiesene hypophysäre Hemmfaktor keinen Einfluss auf das Hirngewebe ausübt. Für die

Richtigkeit dieser Anschauung spricht der Befund von Cori u. Mitarbeitern, wonach Zuckerverbrauch und Hexokinase-Aktivität des Hirns diabetischer Ratten im Bereich der Norm bleiben.

P. RÓHEIM, A. G. B. KOVÁCH, M. IRÁNYI, E. KOVÁCH, E. CSERHÁTI, GY. GOSZTONYI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Der Kreislauf und Stoffwechsel des Kopfes im Schock

In einer Versuchsreihe an 12 Hunden wurde untersucht, welche Kreislauf- und Stoffwechselveränderungen im Kopfe von Tieren im ischämischen Schockzustand auftreten. Der Schock wurde durch eine 4,5–5 Stunden lange Ischämie der beiden hinteren Gliedmassen hervorgerufen. Das venöse Blut wurde aus der V. jugularis externa genommen, die das ganze vom Gehirn abfließende Blut enthielt, da die AA. und VV. vertebrales und die VV. spinales vorher abgebunden wurden. Die den Kopf durchströmende Blutmenge wurde mit Hilfe eines Rotameters gemessen. Es wurde die arteriovenöse Differenz von O<sub>2</sub>, Glukose, Milchsäure und anorganischem PO<sub>4</sub> bestimmt. Die bei den geschockten Tieren erhaltenen Resultate wurden mit den vor der ischämischen Periode festgestellten Kontrollwerten verglichen.

Aus den Ergebnissen dieser Versuche konnte festgestellt werden, dass die den Kopf durchströmende Blutmenge sofort nach der Entfernung der Abbindung auf 70% des Kontrollwertes sinkt und bis zum prämortalen Stadium auf diesem Niveau bleibt. Der Widerstand des Kopfkreislaufes verändert sich nicht. Der O<sub>2</sub>-Verbrauch des Kopfes vermindert sich trotz der Abnahme der den Kopf durchströmenden Blutmenge nicht, da sich die arteriovenöse Differenz des O<sub>2</sub> stark erhöht. Der O<sub>2</sub>-Ausnutzungskoeffizient beträgt 0,6–0,7. Die Glukoseaufnahme des Kopfes sinkt ähnlich wie die O<sub>2</sub>-Aufnahme nicht, u. zw. gleichfalls wegen der Erhöhung der arteriovenösen Differenz. Im prämortalen Stadium, 10–20 Min. vor dem Tode, wurde eine Verminderung des O<sub>2</sub>- und Glukoseverbrauches des Kopfes beobachtet. In der Milchsäure- und PO<sub>4</sub>-Aufnahme bzw. -Abgabe des Kopfes wurde während des Schockes keine wesentliche Veränderung festgestellt.

J. MENYHÁRT, A. G. B. KOVÁCH, A. ERDÉLYI, GY. MOLNÁR

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Kreislauf- und Stoffwechseländerungen bei experimenteller Herztamponade

Zur Klärung des Wirkungsmechanismus des irreversiblen Schocks wurde an Hunden durch Herzbeutelamponade eine dreistündige Blutdrucksenkung

erzielt, während der die dabei auftretenden Kreislauf- und Stoffwechseländerungen untersucht wurden.

Während der Dauer der Herzbeutelamponade treten ähnliche Kreislauf- und Herz-Minutenvolumen-Änderungen auf wie im Schock. Wir sahen eine stagnierende Hypoxie, gleichzeitig ist der Blutmilchsäurespiegel erhöht. Das anorganische Plasmaphosphat nimmt in geringerem Masse zu, als im Schock beobachtet werden kann. Der Rest-N-Gehalt des Plasmas ist erhöht, der O<sub>2</sub>-Verbrauch nimmt geringfügig ab. Mit Dibenamin vorbehandelte Tiere reagieren ähnlich, ihre Stoffwechseländerungen sind jedoch geringer ausgeprägt.

Nach Ende der Tamponade normalisieren sich die geschilderten Veränderungen mit Ausnahme der Rest-N-Erhöhung rasch.

Aus den Ergebnissen wird geschlossen, dass eine isolierte dreistündige Senkung des arteriellen Blutdruckes und des Minutenvolumens nicht genügt, um die für den irreversiblen Schock charakteristischen progressiven Stoffwechseländerungen hervorzurufen.

A. G. B. KOVÁCH, P. RÓHEIM, M. IRÁNYI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Über vasomotorische Reflexe, die vom Kopf- oder Körperkreislauf auslösbar sind

Als eine der wichtigsten Adrenalinwirkungen betrachten *Cannon* und *Bayliss* die Steigerung der Hirndurchblutung. Später wiesen *Forbes* u. a. nach, dass Adrenalin konstriktorisch auf die Piagefäße wirkt — ähnlich wie auf die Arteriolen peripherer Gewebe —, jedoch weniger ausgeprägt als auf diese. Die Zunahme der Hirndurchblutung nach i. v. injiziertem Adrenalin wäre dann durch die Blutdrucksteigerung im Körperkreislauf *passiv* bedingt.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an Hunden mit gekreuztem Kreislauf (isolierter Kopf) durchgeführt. Durch diese Anordnung wird eine passive Mehrdurchblutung des Gehirns durch Druckerhöhung im Körperkreislauf nach Adrenalin unmöglich gemacht. Nach Isolierung des Kopfkreislaufes wurden verschiedene gefässerweiternde und verengernde Substanzen teils in die A. carotis, teils in die V. saphena injiziert. Die im Kopfkreislauf bzw. am Blutdruck des Körperkreislaufes auftretenden Änderungen wurden getrennt registriert.

Danach senkt dem Kopfkreislauf zugeführtes Adrenalin — übereinstimmend mit den Untersuchungen von *Page* — den Blutdruck im Körper, in den Hirnkreislauf gelangendes Azetylcholin und Histamin dagegen erhöhen den Körperblutdruck. Die gleichen Befunde werden auch nach beiderseitiger Durchtrennung des Vagosympathikus am Halse erhoben. BaCl<sub>2</sub>, in die A. carotis injiziert, beeinflusst den Blutdruck nicht oder nur geringfügig, dagegen wird

nach Vagotomie durch die gleiche Dosis eine erhebliche Blutdrucksteigerung im Körper bewirkt.

Werden Adrenalin oder Noradrenalin in die V. saphena bei intakten Vago-sympathici injiziert, dann erhöht sich das Stromvolumen im Kopfkreislauf — mittels Rotameter gemessen — um etwa 100% des Ausgangswertes. Hier muss der periphere Widerstand im Kopfkreislauf reflektorisch abnehmen, da weder Adrenalin in den Kopf gelangen noch eine passive druckbedingte Vasodilatation durch Hypertension im Körperkreislauf zur Wirkung kommen kann. Periphere Blutdruckerhöhung und Dilatation verlaufen nicht synchron. Asphyxie im Körper erhöht zwar dort den Blutdruck, erhöht aber nicht die Durchblutung des Kopfes, sondern vermindert diese eher in geringem Masse. Diese Reflexe bleiben sowohl nach doppelseitiger Vagotomie als auch Sympathikotomie aus. Die Befunde sprechen am ehesten für einen chemorezeptorischen Angriffspunkt des Adrenalins.

Die Ergebnisse sind so zu deuten, dass die Steigerung der Kopfdurchblutung nicht nur passiv bedingt sein kann, sondern dass sie vielmehr als Folge einer aktiven reflektorischen Vasodilatation aufzufassen ist.

L. MOLNÁR, E. GRASYÁN

KLINIK FÜR NERVEN- UND GEISTESKRANKHEITEN UND PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Beiträge zur Physiologie des Greifreflexes

Um den Mechanismus des Greifreflexes zu untersuchen, lässt sich als Versuchstier die Katze, deren Pfote zum Greifen besonders geeignet ist, gut verwenden. Im Gegensatz zu dem Ergebnis der an Anthropoiden vorgenommenen Versuche, jedoch in völliger Übereinstimmung mit neurochirurgischen Erfahrungen tritt der Greifreflex bei der Katze nach Entfernung der frontalen Rinde nicht auf; demgegenüber tritt dieser Reflex in sehr intensiver Form in Erscheinung, wenn »Paraffintumoren« über der motorischen Rinde angebracht werden. In diesen Fällen assoziiert sich der Greifreflex mit anderen Erscheinungen: mit dem Sprungreflex und der Aufziehreaktion. Nach der Läsion subkortikaler Hemmungssysteme — vordere Kerngruppe des Thalamus, Vorderteil des Hypothalamus, N. amygdalae sowie Hemmungsimpulse vermittelnde Mesenzephalonbahnen — treten die erwähnten Phänomene ebenfalls auf, so dass sie — als Befreiungssymptome — in eine einheitliche Gruppe zu gehören scheinen. Durch andere Läsionen lassen sie sich nicht hervorrufen. Der durch Thalamusläsion verursachte Greifreflex wird nach Entfernung der motorischen Rinde entschieden ausgeprägter; es muss daher angenommen werden, dass dieser unter der Kontrolle eines komplexen — kortiko-subkortikalen — Hemmungssystems

steht und nach dessen Zerstörung frei wird. Die experimentellen Ergebnisse lassen sich mit den Angaben der menschlichen Pathologie in Einklang bringen.

E. GRASTYÁN, K. LISSÁK, J. SZABÓ

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## **Funktionelle Zusammenhänge zwischen den Hemmungs- und Aktivierungssystemen des Grosshirns**

In einigen Gebieten des Dienzephalons und im Hippocampus finden sich unter verschiedenen Versuchsbedingungen Hemmungselemente ständiger Natur. Die Hemmung tritt sowohl in der motorischen Sphäre als auch in der höheren psychischen Funktion in Erscheinung.

Bei den die Hemmung begleitenden elektrischen Analysen stellte es sich heraus, dass von den Gebieten, von denen sich mit den verschiedensten elektrischen Reizfrequenzen nur Hemmung auslösen lässt, im Gegensatz zu unseren bisherigen Kenntnissen am narkotisierten Tier die Reizung mit hoher Frequenz »recruiting«-artige synchronisierte Aktivität auslöst. Bei der Reizung nicht narkotisierter Tiere hingegen reagieren dieselben Gebiete mit dem synchronisierten Effekt der psychomotorischen Epilepsie bzw. mit dem der diffusen kortikalen Nachentladung. Zwischen dieser Form der Epilepsie und der Hemmung besteht demnach eine strukturelle Beziehung. Die auf verschiedenen Gebieten des Dienzephalons in Verbindung mit Reaktionsumdrehungen vorgenommenen elektrophysiologischen Analysen haben eindeutig erwiesen, dass die physiologische Begleiterscheinung der hochgradigen Hemmung nicht die Depression ist, sondern die eine hohe Amplitude aufweisende, den »recruiting«-Potentialen ähnliche synchronisierte Aktivität.

Die aus dem Hemmungssystem ausgelöste Synchronisation synchronisiert auch die raschen Entladungen des Aktivierungssystems im Gehirnstamm, woraus gefolgert werden kann, dass die periphere motorische Hemmung auf diesem indirekten Wege zustande kommt. Die Reizung des Aktivierungssystems hingegen ist imstande, die langsamen Entladungen des Hemmungssystems zu desynchronisieren. Daneben lässt sich von den dominanten Gebieten beider Systeme nur der eigene einwegige Effekt auslösen.

In der Auslösung der Funktion des Hemmungssystems spielen wahrscheinlich ähnlich wie beim Aktivierungssystem die Kollateralen der peripheren afferenten Fasern eine Rolle. Die hiermit zusammenhängenden Tatsachen sind jedoch noch umstritten.

Die mit der Untersuchung der dienzephalischen, archikortikalen Hemmung gewonnenen elektrophysiologischen Angaben bieten zum Verständnis des elementaren Mechanismus der inneren Hemmung eine annehmbare Grundlage.

## Die Anwesenheit von auf chemische Mediatoren und die Nervenfunktion hemmend wirkenden Stoffen im Nervengewebe

1949 berichteten wir auf der XV. Wandersitzung der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft über die adrenalinhemmende Wirkung eines aus verschiedenen Nerven-elementen durch wässrige, alkoholische und ätherische Extraktion gewonnenen Stoffes (Kisérletes Orvostudomány, Bd. I). Bei der weiteren Untersuchung dieses hemmend wirkenden Faktors stellten wir fest, dass sich durch Alkohol-, Chloroform- und durch nachfolgende Girardsche T-Behandlung sowie durch papierchromatographische Identifizierung des vom Schlachthof erhaltenen frischen Rinderhirns zwei Fraktionen, ein ketonartiger und ein nicht-ketonartiger Stoff, trennen lassen.

Wir untersuchten von den beiden Fraktionen die Wirkung des nicht-ketonartigen Stoffes auf das isolierte Froschherz, auf den M. rectus abdominis, den Säugerdarm, den Uterus sowie auf das obere zervikale Ganglion und stellten fest, dass dieser die Adrenalin- bzw. Azetylcholinwirkung und die Wirkung der Nervenreizung hemmt. Für sich allein ist der Stoff wirkungslos. Am Hund lässt sich der Stoff nach 10minütiger elektrischer Reizung des zentralen Vagusstumpfes im Blut nachweisen. Extrakte anderer Gewebe (Muskel, Leber) enthalten den Stoff nicht. Wurde der Stoff Ratten i. p. verabreicht, war in ihrem Verhalten keine Veränderung zu bemerken.

Die ketonartige Fraktion weist die eben erwähnten peripheren Hemmungswirkungen nicht auf; wird sie jedoch Ratten i. p. verabreicht, verursacht sie — je nach der Menge — 5—6 Minuten nach der Verabfolgung im Gesamtverhalten eine auffallende Wirkung: die spontane Aktivität des Tieres nimmt ab, hiernach tritt die Hypotonie der Muskulatur der hinteren Extremitäten, des Bauches und der vorderen Extremitäten ein. Nach Einführung einer grösseren Menge fällt das Tier in Depression, die erst in oberflächlichen und später in tiefen Schlaf übergeht, der 5—6 Stunden lang dauern kann. Wacht das Tier auf, zeigt es in seinem Verhalten keine Veränderung. Wird der Stoff einem Hund i. v. injiziert, so wird — mit der bedingten Speichelsekretions-Reflexmethode untersucht — beim hemmungslosen, stark reizbaren unausgeglichenen Typ mit schwachen Hemmungen im Vergleich zum eingestellten Stereotyp sowohl die bedingte als auch die unbedingte Reaktion herabgesetzt, die Latenzzeit verlängert und die Differenzierung gebessert. Nach 24 Stunden zeigt das Tier wieder die seinem Typ entsprechende Reaktion. In grösserer Dosis verursacht der Stoff auch beim Hund eine kräftigere Depression.

Auf Grund der bisherigen Untersuchungen darf angenommen werden, dass diesen Hemmungsfaktoren im Mechanismus der peripheren und zentralen Hemmung eine Rolle zukommt.



Z. SZEREDAY, K. LISSÁK, E. ENDRÓCZI, L. PÖLTZ

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## **Beiträge zu der in der Hypophysen-Nebennierenrindenfunktion entstehenden Hemmung nach serienmässigen bedingten Adaptationsreizen**

Die auf Einwirkung von Wärme und akuter Anoxie eintretende Nebennierenrindenreaktion nach Assoziation mit Ton- bzw. Lichtreizen wurde untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass nach 18 Assoziationen, welche täglich einmal ausgeführt wurden, weder auf unbedingten noch auf bedingten Reiz eine Reaktion auftrat, während in der ein einziges Mal mit unbedingtem Reiz behandelten Kontrollgruppe auf den belastenden Reiz eine ausgeprägte Ascorbinsäureabnahme zustande kommt. Wurde die Assoziation jeden zweiten Tag durchgeführt, so war die Hemmung geringer. Wahrscheinlich entwickelt sich nach serienmässigen Adaptationsreizen eine neurohumorale Hemmung, welche auch die Entwicklung der unbedingten Reaktion verhindert.

B. MESS, E. ENDRÓCZI, C. SZÉP

ANATOMISCHES UND PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## **Einfluss von Hypothalamusläsionen auf die Hypophysen- Nebennierenrindenfunktion**

Die im N. paraventricularis und in der ersten hypothalamischen Area vorgenommenen Läsionen bringen in der Hypophysen-Nebennierenrindenfunktion keine spezifische Veränderung zustande. Demgegenüber vermindern die in der Regio mamillaris lokalisierbaren Verletzungen die Adrenalin- und die auf operativen Eingriff eintretende Ascorbinsäure-Abnahme in der Nebenniere in hohem Masse. In ähnlicher Weise bleibt nach der Läsion dieses Gebietes auch die auf Einwirkung von Adrenalin auftretende Lymphopenie aus. Der Blutspiegel der kortikoiden Hormone weist eine geringe Erhöhung auf.

A. TIGYI, K. LISSÁK

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## **Untersuchung des Adaptationssystems im Organismus in der Vagus-Pneumonie**

Zur Feststellung des Zusammenhanges zwischen der Vagus-Afferentation und dem Adaptationssystem des Organismus untersuchten wir die Reaktionen von Ratten, die verschiedenen exogenen Belastungen ausgesetzt und sodann am Hals vagotomisiert wurden. In den einzelnen Versuchsserien gelangten fol-

gende Belastungsreize zur Anwendung: Adrenalin, Kältewirkung, starker Schmerzreiz und Formaldehyd. Es konnte festgestellt werden, dass in dem zur maximalen Adaptation veranlassten Organismus nach der zervikalen Vagotomie einerseits die charakteristische pulmonale Infiltration nicht zustande kommt bzw. sich auf ein Minimum reduziert und andererseits die Lebensdauer der vagotomisierten Tiere im Vergleich zu der der vagotomisierten Kontrollen sich verlängert. Die Erscheinung kann, da es sich um die neutralisierende Wirkung von zwei extremen Belastungen handelt, als Hemmungsphase der Adaptation des Organismus aufgefasst werden.

K. TÓTH, E. ENDRÓCZI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Beiträge zur Entwicklung des Hypophysen-Nebennierenrindensystems**

Die nach erhöhter Hypophysen-Nebennierenrindenfunktion bei erwachsenen Ratten eintretende Lymphopenie lässt sich bis zum 6.—8. Tage nach der Geburt nicht beobachten. Exogenes ACTH und Cortison rufen eine ausgeprägte Lymphopenie hervor, was darauf hinweist, dass in der ersten Woche nach der Geburt das lymphatische Gewebe der jungen Ratten und die glukokortikoide Sekretion der Nebennierenrinde auf ähnliche Weise funktionieren wie die der erwachsenen Tiere. Die Thymus-Involution kann bis zum Alter von 6 Tagen nach anhaltender Formalin-Verabreichung nicht nachgewiesen werden, während sie auf Wirkung von ACTH und Cortison eintritt. Die nach Verabfolgung von Cortison zustande kommende ausgeprägte Gewichtsabnahme der Nebenniere deutet darauf hin, dass Cortison seine Wirkung unmittelbar auf das Nebennierengewebe und nicht durch ACTH-Sekretion ausübt. Die nach Adaptationsreizen in Erscheinung tretende Lymphopenie kann etwa vom 11. Tage an nachgewiesen werden und erreicht in der 3. Woche die Reaktionsbereitschaft der erwachsenen Tiere.

E. ENDRÓCZI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Analyse der ontogenetischen Entwicklung der Hypophysen-Nebennierenrindenfunktion**

Die für das erwachsene Tier (Ratte) charakteristische Funktion des Hypophysen-Nebennierenrindensystems beginnt sich erst vom 9.—10. Tage nach der Geburt zu entwickeln. Bis zu diesem Zeitpunkt reagieren die Tiere auf exogene Belastungen (Adrenalin, Histamin, Brandwunde, Wasserbelastung, Ge-

websextrakt) nicht mit Abnahme des Ascorbinsäuregehaltes der Nebenniere, während gleichzeitig auf exogenes ACTH die Ascorbinsäure-Abnahme eintritt. Im Hinblick auf letztgenannten Umstand sind die 6tägigen Tiere zur Messung exogener ACTH-Werte geeignet. Die Hypophyse 6tägiger Tiere enthält kein oder nur äusserst wenig ACTH, dessen Zunahme am 8–10. Tage einsetzt. Im Gegensatz zu den neugeborenen Ratten enthält die Hypophyse eintägiger Hühnchen eine beträchtliche Menge ACTH.

A. ÁNGYÁN

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Äussere Hemmung verzögerter bedingter Reflexe bei menschlichen bedingten Reflexen**

Sekundäre bedingte Reflexe wurden bei Menschen mittels Lichtreizen auf unbedingte Abwehrreflexe mit elektrischem Stromschlag auf die Hand gebildet, wobei die elektrische Aktivität der okzipitalen Rinde sowie der am Reflex aktiv und passiv teilnehmenden Handmuskeln kontrolliert wurde. Wirkung und Nachwirkung von Extrareizen der mittelstarken Schelle wurden geprüft. Wir konnten nachweisen, dass solche Reize auch elektroenzephalographisch eine diffuse Orientierungsreaktion auslösen, die eine Nachwirkung auf spätere Assoziationen haben, welche mit dem Erscheinen des Alpha-Rhythmus zusammenhängt. Auch an epileptischen Kranken vorgenommene Untersuchungen erweisen, dass die anfängliche inaktive innere Hemmungsphase des verzögerten bedingten Reflexes mit dem Erscheinen des Alpha-Rhythmus verknüpft ist. Hiermit liefern diese Untersuchungen einen weiteren Beweis für den engen Zusammenhang zwischen dem Alpha-Rhythmus und der inneren Hemmung.

I. WENT, E. SZÜCS, E. HETÉNYI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### **Untersuchung der auf Adrenalinreiz eintretenden Antagonisten-Mobilisation an denervierten Strukturen**

Die normalen und denervierten hinteren Extremitäten von Fröschen und Kaninchen wurden 40–60 Minuten mit *Locke*-Lösung durchströmt, wozu in Zeitabständen von 5–10 Minuten 0,1–25  $\gamma$  Adrenalin gegeben wurde. In der Mehrzahl der an den innervierten hinteren Extremitäten vorgenommenen 50 Versuche erwies sich die Wirkung des Adrenalins als diphasisch: die auf Adrenalin eingetretene Vasokonstriktion ging in eine ausgeprägte Vasodilatation über. Je 0,5 ml der 10fachen Verdünnung des nach 10–15 Minuten Durchströmung abfliessenden Perfusates enthielten keine nachweisbare Menge Azetylcholin;

nach Verabreichung von 0,5—5  $\gamma$  Adrenalin konnte demgegenüber im selben Volumen des am Ende der primären (Pressor-) Wirkung und am Anfang der sekundären (Depressor-) Wirkung aufgefangenen Perfusates eine bedeutende Menge Azetylcholin nachgewiesen werden. — Das Gefäßgebiet der denervierten Extremitäten wies im Vergleich zur gegenseitigen innervierten Extremität der gefäßverengernden Wirkung des Adrenalins gegenüber eine ausgeprägte Überempfindlichkeit auf. An den denervierten hinteren Extremitäten von Fröschen und Kaninchen konnte eine diphasische Adrenalinwirkung bei den 65 Versuchen nur in 3 Fällen beobachtet werden; in den übrigen Versuchen trat ausschliesslich die primäre Gefäßverengerung ein. — Das nach Verabreichung von Adrenalin gewonnene Perfusat von Versuchstieren, deren hintere Extremitäten vor 10—11 Tagen denerviert wurden, enthielt — im Gegensatz zur innervierten Extremität der anderen Seite — kein Azetylcholin oder nur Spuren davon. Die während der Adrenalin-Reaktion von frisch bzw. einige Tage vorher denervierten Hinterbeinen abfliessenden Perfusate enthielten dagegen in der Mehrzahl der Versuche eine gut nachweisbare Azetylcholinmenge, die mit der nach der Denervation verflissenen Zeitdauer ungefähr parallel abnahm. — Die Versuchsergebnisse weisen darauf hin, dass das Adrenalin die Mobilisation der antagonistisch wirkenden regulierenden Stoffe durch den auf die peripheren Nervenstrukturen ausgeübten Reiz auslöst.

M. SZENTIVÁNYI, A. KÖVÉR

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### **Beeinflussung der diphasischen Wirkung von Adrenalin und Azetylcholin durch ganglienblockierende Mittel**

Adrenalin und Azetylcholin üben auf isolierte, künstlich durchströmte Kaninchenherz-Präparate eine diphasische Wirkung aus. Die primäre Adrenalinwirkung kann mit Ergotamin, seine sekundäre (azetylcholinartige) Wirkung mit Atropin, die primäre Azetylcholinwirkung mit Atropin, seine sekundäre (adrenalinartige) Wirkung mit Ergotamin ausgelöscht werden. Wird Hexamethonium in einer Menge von 1—2 mg pro ml zum Perfusat gegeben, so hebt es die sekundäre Wirkung sowohl des Adrenalins als auch des Azetylcholins auf; nach Auswaschen des Hexamethoniums tritt die diphasische Wirkung erneut in Erscheinung. Am atropinisierten Herzen lässt sich die adrenalinartige umgekehrte Wirkung des Azetylcholins und am ergotaminisierten Herzen die azetylcholinartige umgekehrte Wirkung des Adrenalins mit Hexamethonium auslöschen. Das auf die sympathischen Ganglien erregend wirkende Cresoxycholin übt eine mit der Adrenalinwirkung übereinstimmende diphasische Wirkung aus. Am ergotaminisierten Präparat rufen sowohl Adrenalin als auch Cresoxycholin ausschliesslich eine azetylcholinartige Wirkung hervor. Hexametho-

nium löscht in gleicher Weise die adrenalinartige und die azetylcholinartige Wirkung des Cresoxycholins aus. Die Versuchsergebnisse weisen auf die Rolle hin, welche die peripheren ganglionären Strukturen des Herzens in der auf den Reiz der Mediatorstoffe eintretenden Antagonisten-Mobilisation spielen. Da Cresoxycholin über eine unmittelbare parasymphatische ganglienerregende Wirkung selbst in grossen Mengen nicht verfügt, darf auf Grund der mitgeteilten Versuchsergebnisse der Schluss gezogen werden, dass zwischen den sympathischen und parasymphatischen ganglionären Strukturen des Herzens eine noch nicht klargestellte funktionelle Beziehung besteht.

I. FÖLDES, G. BALOGH, CS. KÓSA, Á. OROSZ, L. MÉSZÁROS  
ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### **Beiträge zum Mechanismus der durch Hypothalamusläsion experimentell beeinflussten Veränderung des Ca-Spiegels im Blut**

Aus unseren früheren Untersuchungen ging hervor, dass nach Hypothalamusläsion eine wesentliche Erhöhung des Ca-Spiegels im Serum eintritt, während gleichzeitig — wenn auch nicht in bedeutendem Ausmass — der Ca-Gehalt auch im Knochen zunimmt. Zur Klärung des Wirkungsmechanismus untersuchten wir erstens die Glandula parathyreoidea und zweitens die von der Niere ausgeschiedene und im Stuhl anzutreffende Menge des Ca.

I. Nach Tuberculäsläsion wurde zu verschiedenen Zeitpunkten die Parathyreoidea von Ratten mit histologischen (Hämatoxylin-Eosin, Azan, *Van Gieson*) und histochemischen (Vitamin C, Phosphatase, Glykogen, *Baker-Test*, Nil-Blau, Sudan) Methoden untersucht. Bei den Untersuchungen konnte im Vergleich zur Nebenschilddrüse der Kontrollen im Laufe der Zeit folgendes beobachtet werden:

Zytologisch: Die Zellgrenzen sind verschwommen, die Färbbarkeit des Plasmas nimmt ab, wodurch helle Hauptzellen entstehen; das Plasma erscheint granuliert. Der Kern ist anfangs blasenförmig und wird später pyknotisch und reicher an Chromatin.

Histologisch: Vitamin C und Phosphatase erscheinen anfangs aktiver und ähneln später den Kontrollen. Mit Sudan lassen sich im Gegensatz zu den Kontrollen Lipoid-Granula nachweisen. Glykogen- und *Baker-Test* (Phospholipoide) sind negativ, und zwar sowohl bei den Versuchs- als auch bei den Kontrolltieren.

Bei den Versuchstieren weist die Kernvariationskurve der Nebenschilddrüse Linksverschiebung auf.

II. Nach der Tuberculäsläsion wurden bei den in isolierten Käfigen gehaltenen und mit Standarddiät ernährten Ratten die Menge der Harn- und Stuhlentleerung sowie deren Ca-Gehalt festgestellt. Aus den Ergebnissen geht hervor,

dass bei den Tieren unmittelbar nach der Tuberculose Polyurie auftritt; hier-nach nimmt die Harnausscheidung ab, steigt jedoch nach 5 Tagen erneut an und erreicht allmählich die Werte der Kontrollen. Beim Stuhl ist annähernd das gleiche festzustellen.

Nach der Tuberculose nimmt im Harn und Stuhl die Ca-Menge ab.

Histologische Veränderungen in der Niere: Das Lumen der primordially gewundenen Harnkanälchen wird enger, später ist eine leichte hydropische Degeneration wahrzunehmen. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase nimmt nach der Läsion ab, und zwar in erster Linie in der Portio principalis der primordially gewundenen Harnkanälchen. Die Phosphatase-Aktivität im Dünndarm der Versuchstiere ist vor allem auf den Kern des Cuticularepithels lokalisiert, im Gegensatz zu den Kontrolltieren, wo im Kern und auch im Plasma des Cuticularepithels eine intensive Aktivität beobachtet werden kann.

Auf Grund vorstehender Ergebnisse sind wir zu der Schlussfolgerung gelangt, dass für den hohen Ca-Spiegel im Blut nach Tuberculose — wenn auch nicht ausschliesslich — Niere und Dünndarm verantwortlich sind, während die Parathyreoidea an diesem Prozess scheinbar nicht aktiv teilnimmt.

GY. MESTYÁN, L. NAGY, B. MESS

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Wirkung bilateraler Hypothalamusläsionen auf die Wärmeregulation**

Bekanntlich ist die Zerstörung des Hypothalamus mit dem Verlust der Thermoregulation verknüpft. Der Energieumsatz der Ratte nimmt in einer kühleren Umgebung als der neutralen nicht zu, während ihre Körpertemperatur sinkt. Bei umschriebenen bilateralen Läsionen können die verschiedenen Mechanismen der Wärmeregulation in verschiedenem Ausmass und isoliert gestört werden. In kühlerer Umgebung kann der Energieumsatz der Ratte auf normale Weise oder auch in einem grösseren Ausmass zunehmen und die Körpertemperatur trotzdem sinken; bei erhaltener chemischer Regulation ist also die Regulation der Wärmeabgabe ungenügend. In kühlerer Umgebung kann die Zunahme des Energieumsatzes ausbleiben und die Körpertemperatur trotzdem erhalten bleiben, so dass also der Mangel an chemischer Regulation durch die physikalische Regulation kompensiert wird. Auch kommen Fälle vor, in denen die Steigerung des Energieumsatzes, die unter normalen Verhältnissen in kühler Umgebung sofort in Erscheinung tritt, sich nur langsam und allmählich entwickelt. In anderen steigt der  $O_2$ -Verbrauch zwar sofort an, fällt aber in der unverändert kühleren Umgebung allmählich wieder auf den bei neutraler Temperatur beobachteten Wert.

I. ANDIK, J. BANK

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Wirkung der Umgebungstemperatur auf die Nahrungsaufnahme der normalen und der mit Thyroxin behandelten Ratte

Es wurde an 10 normalen Ratten die Wirkung von Umgebungstemperaturen von 2–5°C und 25–29°C auf die Nahrungsaufnahme und -Auswahl untersucht. Danach wurden die Ratten bei Zimmertemperatur mit täglich 150–200  $\gamma$  Thyroxin behandelt und, nachdem eine Grundumsatzsteigerung von 70–80% erreicht wurde, erneut denselben Umgebungstemperaturen ausgesetzt. (Methodik: Acta Phys. 2,363, 1951.)

In kalter Umgebung steigt bei der unbehandelten Ratte binnen 24 Stunden die Aufnahme des stärkereichen Futters beträchtlich an, in der warmen Umgebung wird dagegen wenig von diesem Futter verzehrt. Die Aufnahme des fettreichen und kaseinreichen Futters bleibt in beiden Fällen unverändert.

Thyroxinbehandlung bewirkt 6–7 Tage nach der Erhöhung des Energiewechsels — im Gegensatz zu einigen Literaturangaben — auch ausschliesslich eine vermehrte Aufnahme des stärkereichen Futters, wobei sich die Kalorienaufnahme um 80–100% erhöht. Versetzt man diese Ratten in eine Umgebung von 2–5°C, so tritt keine weitere Erhöhung der Nahrungsaufnahme ein, eher wird eine geringe Verminderung beobachtet. Dies entspricht dem früheren Befund (Acta Phys. Suppl. 5,87. 1954), dass der Energiewechsel von mit hohen Thyroxingaben behandelten Ratten in der Kälte sich von dem normaler Ratten nicht unterscheidet.

L. BALOGH, L. HÓDY

STAATLICHE HÖHENHEILANSTALT, KÉKESTETŐ

## Untersuchung der Wirkung des Paraxanthins an der Ratte mit dem Respirationskalorimeter

Carter und Mitarbeiter wiesen nach, dass sich die Temperatur-Herzschlagkurve des Winterfrosches nach Verabreichung von Thyroxin zur Temperatur-Herzschlagkurve des Sommerfrosches umwandelt. Wie aus ihren späteren Arbeiten hervorgeht, isolierten sie aus menschlichem Harn einen Stoff, der dem Thyroxin entgegengesetzt wirkte und die Sommerform zur Winterform umzugestalten vermochte. Bei der chemischen Untersuchung erwies sich dieser Stoff als 1,7-Dimethylxanthin. Unter normalen Verhältnissen enthält diesen Stoff die Schilddrüse in grösster Menge, die das Vielfache der in anderen Organen anzutreffenden Paraxanthinmenge beträgt. In der thyreotoxischen Schilddrüse ist es in wesentlich geringerer, in der hypofunktionellen Schilddrüse in bedeutend grösserer Menge anzutreffen.

*Barker* prüfte die Paraxanthin-Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch der Ratte und fand, dass der Sauerstoffverbrauch in der Mehrzahl der Fälle unverändert bleibt, ja in einzelnen Fällen eher ansteigt. Es erschien daher zweckmässig, die Paraxanthin-Wirkung im Respirationskalorimeter einer genaueren Untersuchung zu unterziehen. Unsere Untersuchungen zeigen, dass am Ende des Winters, in den Frühjahrsmonaten, 2 gamma Paraxanthin im Sauerstoffverbrauch keine wesentliche Veränderung, höchstens eine geringe Zunahme zustande bringen; 10–15 Minuten nach der Eingabe steigt dagegen die Wärmeabgabe beträchtlich an, was eine Senkung der Dickdarmtemperatur um  $0,4-0,8^{\circ}$  C zur Folge hat, die nach  $\frac{1}{2}-1\frac{1}{2}$  Stunden aufhört. Am selben Tier und bei derselben Temperatur in den Sommermonaten vorgenommene Versuche erweisen, dass das Tier nach Verabfolgung des Paraxanthins unruhig wird, sich ständig bewegt, und da seine Wärmeerzeugung grösser ist als seine Wärmeabgabe, die Dickdarmtemperatur um  $0,2-0,4^{\circ}$  C ansteigt.

Diese Bestimmungen wurden in 1000 m Höhe über dem Meeresspiegel ausgeführt.

G. HETÉNYI Jr., M. WINTER, M. MOSONYI, B. ISSEKUTZ Jr.

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### Der Stoffwechsel des denervierten Muskels

Wir führten unsere Versuche an Hunden aus. Drei Wochen vor dem Versuch wurde das linke Hinterbein denerviert. An beiden Beinen untersuchten wir den Stoffwechsel jenes Muskelgebietes, dessen Blut die V. profunda femoris sammelt. Gemessen wurde die durchfliessende Blutmenge, ferner der Sauerstoffverbrauch des Muskelgebietes, die Glukoseaufnahme, der P- und Milchsäureumsatz, weiterhin die Gestaltung der ATP-Konzentration vom Muskel. Wir fanden keinen erheblichen Unterschied zwischen  $O_2$ -Verbrauch, Zuckeraufnahme, P- und Milchsäureabgabe der denervierten und ruhenden innervierten Muskeln des Hundes. Der ATP-Gehalt des denervierten Muskels war aber konsequent niedriger.

In unserer folgenden Versuchsserie untersuchten wir, ob die auf Wirkung von Dinitrophenol eintretenden Stoffwechselveränderungen einen Unterschied zwischen innervierten und denervierten Muskeln zeigen. 8 mg/kg DNP i. v. erhöht beträchtlich den  $O_2$ -Verbrauch beider Gliedmassen, der Anstieg ist jedoch auf der innervierten Seite höher als auf der denervierten. Die Milchsäureabgabe des denervierten Muskels ist geringer als die des innervierten. In der Glukoseaufnahme und P-Abgabe fanden wir keinen Unterschied. Ähnlicherweise sank der ATP-Gehalt des Muskels auf beiden Seiten in der der DNP-Injektion folgenden ersten Stunde. In der zweiten Stunde jedoch beginnt die ATP-Konzentration in der innervierten Extremität zu steigen, in den Muskeln



der denervierten Seite hingegen nicht. Scheinbar ist die *in vivo* beobachtete Reversibilität der DNP-Wirkung ein Ergebnis der trophischen Innervation. Die Frage ist offen, inwiefern dies die Folge des auf der innervierten Seite stattfindenden gesteigerten Glykogenabbaues sei, bzw. inwiefern der eventuellen — sich auf die Verbesserung des P : O-Verhältnisses richtenden — Wirkung der trophischen Innervation.

B. ISSEKUTZ Jr., G. HETÉNYI Jr., M. WINTER

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### **Ist die Wirkung der Zuckerbelastung mit der des Insulins bei Diabetes identisch?**

Mittels Infusion von Glukose und  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  enthaltender Lösung kann nachgewiesen werden, dass durch Erhöhung der Glukosekonzentration im Blut die Zuckeraufnahme der Muskulatur vom pankreatektomierten Hund sich in viel höherem Ausmass steigert als die Zunahme, welche die Anfüllung des Extrazellularraumes erfordern würde. Auf die Wirkung von Glukose-Dauerinfusion wächst die Zuckeraufnahme des Muskels bis zum 1000%igen Blutzuckerspiegel fast linear. Die Zuckeraufnahme des Muskels kann in dieser Weise viel höher gesteigert werden als durch die Verabreichung von Insulin. Der  $\text{O}_2$ -Verbrauch des Muskels steigt während der Zuckerbelastung in ungefähr so hohem Masse wie auf die Wirkung von Insulin.

Zwischen der Glukosebelastung und Insulinwirkung besteht jedoch in bezug auf den P-Stoffwechsel ein sehr grosser Unterschied: Die Glukosebelastung beeinflusst den anorganischen P-Spiegel des Plasmas überhaupt nicht, vermindert die anorganische P-Abgabe des Muskels nur in sehr geringem Ausmass, im Gegensatz zu Insulin, dass im Plasma eine hochgradige Senkung des P-Spiegels verursacht und bedeutende P-Retention im Muskel bewirkt. Aus den Versuchen geht hervor, dass im intakten, ruhenden, diabetischen Organismus die Insulinwirkung nicht nur darin besteht, dass sie die Glukoseaufnahme der Zellen fördert, sondern darüber hinaus den P-Stoffwechsel auch direkt beeinflusst.

M. WINTER, G. HETÉNYI Jr., B. ISSEKUTZ Jr.

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### **Der Stoffwechsel des Muskels im ischämischen Schock**

Mit einer in unserem Institut früher ausgearbeiteten Methode untersuchten wir den Stoffwechsel der hinteren Extremität von Hunden *in situ* im Schock, der durch vierstündige Abbindung der beiden hinteren Gliedmassen ausgelöst

wurde. Nach Abnahme der Binde vermindert sich die am unteren Muskelgebiet durchfließende Blutmenge — nach vorübergehender reaktiver Hyperämie wird der  $O_2$ -Verbrauch hingegen im grössten Teil der Fälle nicht geringer als der während der Kontrollperiode gemessene  $O_2$ -Verbrauch. Die Zuckeraufnahme des Muskels steigt in hohem Masse, die arteriovenöse Glukosedifferenz erhöht sich auf das Vier-Fünffache des Kontrollwertes. Insulinmobilisation kann die Erscheinung nicht verursachen, da sie auch bei pankreatektomierten Hunden auftritt. Der Anstieg der Glukoseaufnahme beschränkt sich nicht auf den abgebundenen Muskel, denn wenn nur eine Extremität abgebunden wird, kann derselbe Anstieg auch auf der normalen Seite beobachtet werden. Nach Abnahme der Binde gibt der Muskel vorübergehend viel mehr anorganischen P ab als üblich, und parallel damit erhöht sich die P-Konzentration im Plasma; der ATP-Gehalt des abgebundenen Muskels vermindert sich hingegen erheblich. Der ATP-Gehalt des normalen Muskels sinkt nur in geringerem Masse. 2 E/kg Insulin heben den ATP-Gehalt des Muskels um 20—40%, wenn man den Blutzuckerspiegel durch Infusion von geringer Menge Glukose nicht sinken lässt. Zugleich vermindert sich die P-Konzentration im Plasma. Alle diese Stoffwechselveränderungen beeinflussen jedoch das Überleben des Tieres nicht. Aus diesen Ergebnissen kann gefolgert werden, dass im Kohlenhydratstoffwechsel des vorher ischämisierten Muskels bzw. in seinem Zuckerverbrauchsvermögen keine irreversiblen Störungen auftreten.

T. SZILÁGYI, L. KOCSÁR, F. GYULAI

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## **Wirkung der Hypothermie auf den anaphylaktischen Schock**

20 Meerschweinchen sensibilisierten wir s. c. mit 0,2 ml Pferdeserum und reinjizierten nach 20—30 Tagen intrakardial 0,5 ml Pferdeserum.

Von 10 Kontrolltieren sind 9 eingegangen, während bei 1 ein schwerer protrahierter Schock auftrat.

10 Meerschweinchen kühlten wir in 45—80 Minuten auf 23° C ab, beendeten dann die Abkühlung und gaben nach 10—20 Minuten die Reinjektion. Die Tiere erreichten die Temperatur von 28° C nach etwa 2—3 Stunden (die Temperatur wurde rektal thermoelektrisch gemessen). Nach der Reinjektion beobachteten wir Schocksymptome, die in kleineren Zuckungen in Erscheinung traten und nach 5—10 Minuten schwächer wurden; 2—3 Stunden nach der Reinjektion zeigten die Tiere keinerlei Erscheinungen des anaphylaktischen Schocks mehr, und sämtliche blieben am Leben.

An weiteren 20 Meerschweinchen stellten wir fest, dass die Hypothermie gegenüber einer subkutanen (7 mg/kg) bzw. intrakardialen (0,7 mg/kg) Histaminintoxikation keine Schutzwirkung hat und dass sich ferner im hypothermischen

Zustand die Adrenalin-, Azetylcholin- und Histaminempfindlichkeit nicht verändert. In der Hypothermie nimmt demnach nicht die Histaminempfindlichkeit ab, sondern eher das Ausmass der Antigen-Antikörper-Reaktion und das Freiwerden des Histamins.

K. KELEMEN, J. KNOLL, I. BALÁZSI, B. KNOLL

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### **Methode zur Ausarbeitung eines nicht erlöschenden bedingten motorischen Abwehrreflexes an der Ratte**

Der bedingte Reflex hat folgenden unbedingten Reflex zur Grundlage: Auf ein Eisengestell stellen wir ein Blechgefäss, das luftdicht mit Wasser von 60° C gefüllt ist. Diese Einrichtung übernahmen wir aus der Methode von *Pórszász* und *Herr*, die sie zur Untersuchung analgetisch wirkender Verbindungen ausgearbeitet hatten. Die obere Aussenfläche des Blechgefässes strichen wir rot an, und auf der einen Seite und oben befestigten wir eine offene Glasglocke. Durch die Seitenöffnung warfen wir die Ratte hinein, die auf den Wärmereiz mit chaotischen Abwehrreflexen reagiert und sodann nach mehr oder weniger langer Orientierung die obere Öffnung der Glocke entdeckt und auf den Rand der Glocke hinaufspringt. Um diesen Prozess zu fördern, mussten wir einem Teil der Tiere — indem wir durch die Seitenöffnung der Glocke hineingriffen — helfen, den Rand der Glocke zu erreichen. Nach mehreren Versuchen vermochte jedes Tier mit einer Latenzzeit von 0,5 — 2'' hinaufzuspringen, und von nun an beobachteten wir auf den Wärmereiz in jedem Falle diesen unbedingten Abwehrreflex.

Hiernach entwickelten wir einen bedingten Reflex. Der bedingte Reiz war eine scharfe Klingel, die wir 10'' vor Einwurf des Tieres erklingen liessen und beim Hinausspringen abschalteten. Wir untersuchten die Entwicklung des bedingten Reflexes an 20 Tieren und beobachteten, dass dieser nach 2—7 Assoziationen in Erscheinung trat und nach 3—10 Assoziationen konstant geworden war: auf den Klingellaut sprangen die Tiere auch von einer rot gefärbten kalten Unterlage heraus.

Von den inneren Hemmungen untersuchten wir das Erlöschen und die Differenzialhemmung. Letztere in der Weise, dass wir die Glocke anstelle einer roten auf eine weisse Unterlage stellten und statt einer Klingel eine Knarre ertönen liessen. Die zu differenzierenden Reize wandten wir nacheinander, ohne Verstärkung an.

Wir stellten fest, dass bei den Tieren, bei welchen wir die einzelnen Assoziationen nach je 5—10 Minuten wiederholten, der bedingte Reflex nach 5—16 isolierten, nicht verstärkten Auslösungen erlosch und sich bei Anwendung

der weissen Unterlage und des knarrenden Lautes infolge des Fehlens der Verstärkung eine konstante Differenzialhemmung entwickelte.

Bei denjenigen Tieren, bei welchen die Pause zwischen den einzelnen Assoziationen verhältnismässig kurz war (10''—1'), blieb der bedingte Reflex auch nach 500—600 isolierten Auslösungen nicht aus, und mit der gewohnten Methode konnte auch die Differenzierung nicht zustande gebracht werden. Bei diesen Tieren entwickelte sich rasch auf die Weise ein bedingter Hemmungsreflex, dass wir die Glocke bei Anwendung der zu differenzierenden Reize einigemal zudeckten und so das Hinausspringen der Tiere verhinderten.

Auch bei diesen Tieren lässt sich die Erlöschungshemmung hervorrufen, wenn wir die Reizbarkeit der Gehirnrinde mit 0,30—0,50 g/kg Urethan herabsetzen. Aktedron (0,1—1,0 mg/kg) hemmt das Erscheinen des Erlöschungsreflexes.

Für das Zustandekommen des nicht erlöschenden bedingten Reflexes kann auf Grund dieser Ergebnisse der erhöhte Erregungszustand der kortikalen Repräsentation des unbedingten Reflexes verantwortlich gemacht werden.

J. KNOLL, K. KELEMEN, I. BALÁZSI, B. KNOLL

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### **Methode zur Untersuchung der höheren Nervenfunktion von Ratten**

Wir konnten feststellen, dass sich bei Ratten unter geeigneten Umständen ein nicht erlöschender bedingter Reflex entwickeln lässt und dass für dieses Phänomen der erhöhte Reizzustand der kortikalen Repräsentation des unbedingten Reflexes verantwortlich ist.

Diese Tiere reagieren, wenn sie in eine unbekannte Umgebung versetzt werden, auf den bedingten Reiz — den Klingellaut — mit lebhafter Orientierungsreaktion und bewegen sich solange, bis sie die im vorangehenden Vortrag erwähnte Glocke finden. Beim Entdecken der Glocke laufen sie auf eine 60° C warme Blechunterlage — die den Abwehrreflex auslösende unbedingte Reizquelle — und springen auf die Oberfläche der Glocke. Zur Durchführung der Reaktion sind sie zur Überwindung ernsthafter Hindernisse bereit.

Unter experimentellen Verhältnissen wird also in der kortikalen Repräsentation des unbedingten Reflexes ein funktioneller Zustand hervorgerufen, als dessen Ergebnis das ganze Verhalten des Tieres auf die Durchführung des unbedingten Reflexes gerichtet ist. Diese Nervenfunktion wird durch die fremden äusseren Reize gesteigert — der Herd in der Gehirnrinde verfügt demnach über dominante Eigenschaften.

Die bedingten Hemmungsreize in der kortikalen Repräsentation des unbedingten Reflexes verursachen trotz dieser dominanten Erregung eine konstante innere Hemmung.

Unsere Methode eignet sich bei der Ratte zur Untersuchung von dominanten Erregungsherden, deren Vorhandensein es dem Tier ermöglicht, in den verschiedensten Umgebungen den unbedingten Reflex dauernd auszuführen, in dessen kortikaler Vertretung dieser funktionelle Zustand entsteht.

L. MUSTÁRDY, L. KISS, S. KARÁDY

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## Die Rolle der höheren Nervenfunktion im Mechanismus der Antikörperproduktion

Im Mechanismus der Antikörperbildung ist die Rolle des Nervensystems noch nicht in zufriedenstellender Weise geklärt. (Einzelne Autoren brachten bedingte Reize zur Anwendung, die für sich allein imstande sind, das die Antikörperproduktion beeinflussende hypophyseo-adrenokortikale System zu aktivieren, die Untersuchungen anderer Autoren sind — wie aus der Monographie von Silber und Sdrodowsky hervorgeht — nicht in vollem Ausmass bekräftigt worden, während die Nachprüfungen westlicher Autoren die Bedeutung der höheren Nervenfunktion in der Antikörperproduktion auszuschliessen scheinen.)

Deshalb versuchten wir, die Antigenverabreichung (2 ml Rinderserum s. c.) mit der vom Gesichtspunkt der Antikörperproduktion indifferenten Reizeinwirkung zu kombinieren (gleichzeitige Anwendung von intermittierendem rotem Licht + Klirren mit einer Frequenz von 60 pro Minute, 15 Minuten hindurch).

In zwei hinsichtlich der experimentellen Einstellung voneinander abweichenden Untersuchungsserien (je 15 Kaninchen von ca. 3 kg) konnte nachgewiesen werden, dass bei Anwendung der mit zehnfacher Antigen-Zufuhr verknüpften indifferenten Reizwirkung die Assoziation ausgebaut wurde, was die entscheidende Rolle der höheren Nervenfunktion im Mechanismus der Antikörperproduktion überzeugend beweist.

Der Nachweis des Ausmasses der Antikörperproduktion wurde durch die Ring-Präzipitationsmethode ausgeführt.

L. KESZTYÜS, H. CSERNYÁNSZKY

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Wirkung der Narkose auf das Shwartzman-Phänomen

Zur genauen Auswertung nahmen wir an der rasierten Rückenhaut von Kaninchen mit Koli-Filtrat verschiedener Konzentrationen (1 : 2, 1 : 4, 1 : 8, 1 : 16, 1 : 32) die intrakutane Vorbereitung vor und lösten sodann nach 24 Stunden mit intravenöser Verabreichung von 2 ml je kg Körpergewicht des konzentrierten Koli-Filtrats die Shwartzman-Reaktion aus. Die Grösse der

zustande gekommenen hämorrhagisch-nekrotischen sowie der hyperämischen Hautflächen bestimmten wir mit dem Planimeter, ausserdem stellten wir diejenige grösste Verdünnung fest, die als präparierende Impfung noch wirksam war. In dem vor der Auslösung und 4 Stunden später entnommenen Blut bestimmten wir die Zahl der roten und weissen Blutzellen sowie das Gesamteiweiss. An normalen Kontrolltieren waren im allgemeinen Koli-Filtrate in der Verdünnung von 1:8—1:32 als präparierende Impfungen wirksam; bei der Auslösung trat auf Flächen von 2,15—8,7 cm<sup>2</sup> Nekrose bzw. auf Flächen von 5,55—11,8 cm<sup>2</sup> Hyperämie auf. Die rote Blutkörperchenzahl nahm nach der auslösenden Impfung in geringem Ausmass, aber innerhalb der Fehlergrenze regelmässig zu, die weisse Blutzellenzahl nahm wesentlich ab, während das Gesamteiweiss ebenfalls eine Erhöhung aufwies.

Die zweite Kaninchengruppe narkotisierten wir während der Vorbereitung und Auslösung 2 Tage lang mit täglich 0,1 g/kg Sevenal. Bei diesen Tieren riefen nur konzentriertere Koli-Filtrate Nekrose hervor, die nekrotischen Flächen waren im Vergleich zu den Kontrollen in ausgeprägter Weise geringer (0—3,32 cm<sup>2</sup>), während die Grösse der hyperämischen Flächen ungefähr übereinstimmte (5,17—11,8 cm<sup>2</sup>). Die rote und weisse Blutzellenzahl wies während der Auslösung der Reaktion unregelmässige Schwankungen auf, während der Serumeiweissgehalt stets erhöht war. Auf Grund dieser Ergebnisse kann festgestellt werden, dass die Narkose die Entwicklung des *Shwartzman*-Phänomens hemmt, dass diese Hemmung jedoch nicht absolut ist: sie gilt nur für die nekrotischen Hautveränderungen, während die Hyperämie unverändert zustande kommt. Wahrscheinlich spielen in der Entwicklung der Reaktion auch die weissen Blutzellen eine Rolle. Einige weitere von uns vorgenommene Versuche deuten darauf hin, dass die *Shwartzman*-Reaktion nur von der während der Präparierung bzw. Auslösung ausgeführten Narkose in ähnlichem Ausmass gehemmt wird.

E. BOROS, A. PÁLYI, T. KÓS, ZS. PAJZS

II. MEDIZINISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Nahrungswahl von Ratten in Verbindung mit dem Aufbau von bedingten Reflexen

Wir beobachteten die Nahrungswahl von Ratten in Verbindung mit der Ausbildung eines bedingten Reflexes.

Die Ratten konnten unter den folgenden halbsynthetischen Nahrungen wählen: normal, eiweissreich, eiweissarm, Vitamin-B-reich, Vitamin-B-arm, Vitamin-A-reich, reich an gesättigten Fetten, reich an ungesättigten Fetten. Parallel mit der Ausbildung des bedingten Reflexes verzehrten die Ratten in steigender Menge das meiste von der Vitamin-B-reichen Nahrung.

Zwischen Nahrungen, die mit verschiedenen Vitamin-B-Arten angereichert wurden, machten die Tiere keinen Unterschied.

Der Aufbau des bedingten Reflexes gelang bei an Vitamin-B-Mangel leidenden Ratten wesentlich schwerer und langsamer als bei Tieren, die an gemischter Diät gehalten wurden.

Wir nehmen an, dass in Verbindung mit dem Aufbau des bedingten Reflexes die Tiere vorübergehend in einen relativen Vitamin-B-Mangel geraten.

A. ÁRVAY, J. NAGY

FRAUENKLINIK UND INSTITUT FÜR FORENSISCHE MEDIZIN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT,  
DEBRECEN

## **Experimentelle Untersuchungen in situ am tätigen normalen und am denervierten Uterus**

Wir arbeiteten eine Methode zur Registrierung der Uterustätigkeit am nicht narkotisierten Hund aus. Durch unsere Methode ist die Tätigkeit des normalen und denervierten Uterushornes in chronischen Versuchen bei ein und demselben Tier zu gleicher Zeit im Zusammenhang mit dem Organismus feststellbar.

Das Wesentliche der Methode ist, dass wir das eine Uterushorn nach vorheriger Skarifikation an die Bauchwand nähten, dann stellten wir über je einem Uterushorn eine Bauchdeckenfistel her, durch welche der zur Registrierung dienende Ballon eingeführt werden kann. Das ist die erste Phase der Operation. Einige Wochen später, als die Ernährung dieses Uterushornes durch die Gefäße der Bauchdeckenmuskulatur gesichert war, durchschnitt wir das Parametrium, um dadurch das Uterushorn von seinen ursprünglichen Gefäß- und Nervenverbindungen zu trennen. Das ist die zweite Phase der Operation.

Mittels dieser Methode untersuchten wir die Tätigkeit des normalen und denervierten Uterus.

Versuchsergebnisse :

1. Die spontane Motilität der denervierten Uterusmuskulatur wird unregelmässig.

2. Die spontane Uterustätigkeit zeigt eine charakteristische tägliche Schwankung. Die Kontraktionen sind am zahlreichsten in den Mittags- und Nachmittagsstunden, am seltensten in den Nacht- bzw. Morgenstunden. Diese charakteristische tägliche Schwankung beobachteten wir auch am denervierten Uterushorn, doch die Tätigkeit des denervierten Organs war nicht so regelmässig wie die des normalen.

3. Die denervierte Uterusmuskulatur zeigte eine erhöhte Glanduitrinsensibilität.

4. In Verbindung mit Follikelhormonbehandlung beobachteten wir, dass einige Stunden nach i. m. Verabreichung von 2—300 I. E. Follikelhormon in Öl (Hogival) die Motilität sowohl des normalen als auch des denervierten Uterushornes übergangsweise völlig aufhört. Die spontane Motilität kehrt während Follikelhormonbehandlung nach einigen Tagen zurück, erreicht jedoch niemals den Ausgangswert. Wir stellten fest, dass während Follikelhormonbehandlung die Glanduitrin-Sensibilität stark gesteigert wird, und zwar in den ersten Tagen der Behandlung ausgeprägter als später. Auch während Follikelhormonbehandlung ist die Glanduitrin-Sensibilität des denervierten Uterus erhöht.

K. THURÁNSZKY

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## Die Regulation des Blutkreislaufes der RetinagesfäÙe bei Katzen

Die RetinagesfäÙe der narkotisierten Katze können nach Entfernung der Linse mit Hilfe eines oberbelichteten Mikroskops leicht beobachtet und photographiert werden. Nach Abbinden der beiden Art. carotis wird die Zirkulation in den Retinaadern sichtbar; so ergibt sich die Möglichkeit zur Beobachtung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Retinaadern bei »normaler« und »reduzierter« Blutversorgung. Auf die Wirkung einer kleinen Dosis Adrenalin vermindert sich die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Retinaadern, obwohl der allgemeine Blutdruck sich erhöht und die Weite der Adern sich nicht verändert. Eine mittelmässige Adrenalindosis vermindert zuerst die Strömungsgeschwindigkeit, um sie später zu steigern. Eine grosse Dosis steigert die Strömungsgeschwindigkeit bereits am Anfang und verursacht eine passive Gefässerweiterung. Adrenalin führt bei niedrigem Blutdruck und postmortal Vasokonstriktion herbei, die aber so gering ist, dass sie sich bei normalem Blutdruck nicht beobachten lässt.

Am Auge mit normaler Zirkulation äussern sich die Wirkungen von i. v. verabreichtem Adrenalin in geringerem Masse.

Azetylcholin verursacht in kleinen Dosen bei i. v. Anwendung am Auge mit normaler Blutversorgung keine bemerkbare Wirkung. In den Retinaarterien wendet es bei grösseren Dosen die Zirkulationsrichtung um, so dass das Blut, so lange die durch Azetylcholin verursachte Blutdrucksenkung dauert, in den Arterien von der Peripherie gegen die Papille fliesst.

Die experimentellen Befunde erlauben die Schlussfolgerung, dass es einen extraokularen Regulationsmechanismus geben muss, der die gleichmässige Blutversorgung des Auges aufrechtzuerhalten trachtet, auch wenn der allgemeine Blutdruck innerhalb gewisser physiologischer Grenzen Schwankungen unterworfen ist. Nur diejenigen Dosen von Adrenalin und Azetylcholin üben einen wahrnehmbaren Einfluss auf den Kreislauf der RetinagesfäÙe des mit Blut



normal versorgten Katzenauges aus, die bedeutend grössere Blutdruckschwankungen hervorrufen als jene, die bei physiologischen Zustandsänderungen vorkommen.

E. DUX, M. GÁBOR

KINDERKLINIK UND PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## Blutgerinnungshemmstoffe und Kapillarresistenz

Die i. v. Anwendung von polyanaetholsulphosurem Natrium (Liquoid) vermindert — laut unseren früheren Untersuchungen — stark die Resistenz der über eine hohe Kapillarresistenz (CR) verfügenden Ratten. In unseren gegenwärtigen Experimenten untersuchten wir die Wirkung von anderen Blutgerinnungshemmstoffen ähnlicher Struktur (Heparin, Germanin, Chicagoblau 6 B, Azetopurpurin 8 B) auf die der Resistenz von Ratten mit hohem CR-Wert. Diese Blutgerinnungshemmstoffe vermindern, dem Liquoid ähnlich, einige Minuten nach der i. v. Einführung den hohen CR-Wert einige Sekunden hindurch.

Wir erprobten auch noch ganz andere Typen von Blutgerinnungshemmstoffen zu demselben Zwecke, namentlich Glutathion und Lanthanchlorid. Die CR-Verminderung äussert sich auch hier in ähnlicher Weise wie bei den vorherigen Pharmaka.

Auf Grund der übereinstimmenden Ergebnisse unserer Versuche ist es wahrscheinlich, dass die CR-Verminderung für alle Blutgerinnungshemmstoffe gilt.

Mit den bekannten Heparin-Antagonisten Toluidinblau, Protaminsulfat und Rutin ist die CR-vermindernde Wirkung von Heparin antagonisierbar.

Auf Grund der kapillarresistenzvermindernden Wirkung können die einzelnen Blutgerinnungshemmstoffe in eine Aktivitätsserie eingereiht werden. Am wirksamsten in bezug auf die Herabsetzung der Kapillarresistenz ist Liquoid, dann folgen Heparin, Chicagoblau, Germanin, Azetopurpurin, Lanthanchlorid und Glutathion.

Bei neueren Forschungen über heparinoide Substanzen ist unserer Meinung nach die Anwendung dieser Methode in Betracht zu ziehen.

L. MAGOS, G. OKOS

STAATLICHES INSTITUT FÜR ARBEITSHYGIENE UND I. INNERE ABTEILUNG DES ISTVÁN-KRANKENHAUSES,  
BUDAPEST

## Die Rolle der Kältedilatation im Auftreten der Raynaud-Synkope

Die — von mehreren Autoren nachgewiesene — Empfindlichkeit des Dilatationsmechanismus gegenüber schädlichen Einwirkungen brachte uns auf den

Gedanken, dass für das Auftreten der *Raynaud-Synkope* nicht die erhöhte Kälteempfindlichkeit der Arterienwand (*Lewis*) oder der durch die Kälte ausgelöste erhöhte vasokonstriktorische Tonus (*Raynaud*) verantwortlich seien, sondern die Schädigung des Dilatationsmechanismus.

Bei Anwendung der kalorimetrischen Methode stellten wir folgendes fest :

1. Bei Menschen mit gesundem Gefässsystem und Kranken mit *Raynaud-Syndrom* besteht im Ausmass der auf lokale Kältewirkung (Wasser von  $9,5^{\circ}\text{C}$ ) eintretenden Konstriktion kein oder nur ein unbedeutender Unterschied.

2. Während beim gesunden Gefässsystem die sog. Kälte-dilatation bis zur sechsten Minute der Abkühlung eintritt, dilatieren bei den Kranken mit *Raynaud-Syndrom* in der Mehrzahl der Fälle die Gefässe des abgekühlten Fingers auch während der 15 Minuten dauernden Untersuchung nicht, obwohl — von einigen Ausnahmen abgesehen — der den Kreislauf vollkommen verhindernde Spasmus gelöst wird.

3. Diejenigen Fälle des *Raynaud-Syndroms*, bei denen die Bestimmung im beschwerdefreien Stadium vorgenommen wurde (die Untersuchungen geschahen im Sommer und Frühherbst), reagierten in Übereinstimmung mit den Kontrollen. Hieraus können wir den Schluss ziehen, dass das beschwerdefreie Stadium mit der Wirkung des vasomotorischen Tonus auf die Kälte-dilatation zusammenhängt.

4. Bei einseitigem Auftreten der Beschwerden ist der Kälte-dilatationswert der kranken Hand niedriger als der der gesunden. Dieser Unterschied lässt sich nicht nur im aktiven Stadium nachweisen, sondern auch in der beschwerdefreien Zeit, woraus hervorgeht, dass der vasomotorische Tonus zwar den Anfall abzuwehren vermag, jedoch die Schädigung des für die Kälte-dilatation verantwortlichen Mechanismus auch in der beschwerdefreien Zeit nachgewiesen werden kann.

5. Wiederholen wir die 15 Minuten dauernde Abkühlung nach 25 Minuten, erhalten wir in jedem Falle geringere Reaktionen als zuerst. Unserer Ansicht nach lässt sich dies dadurch erklären, dass die Kälte-dilatation eine Reaktion darstellt, die vom Stoffwechselzustand der Gewebe abhängt.

A. HAJDU, P. BÁLINT, Á. FEKETE, É. KISS, GY. PETHES, J. STURZ

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Die Wasserdiurese auslösende Wirkung von Salzlösungen am Hund

Es ist bekannt, dass die Infusion von physiologischem Kochsalz am Hund eine sogenannte Verdünnungsdiurese hervorruft, in deren Verlaufe das aufgenommene Wasser und Salz im grossen und ganzen in einem Verhältnis ausgeschieden werden, das dem der physiologischen Kochsalzlösung entspricht. Es gelang am Menschen nach vorheriger Hydrierung durch i. v. Infusion von physiolo-

gischem Kochsalz eine sog. Wasserdiurese auszulösen, bei der neben einer grossen Wassermenge eine geringe Menge Na ausgeschieden wurde. Die Literaturangaben stimmen darin überein, dass es nur äusserst selten gelingt, am narkotisierten Hunde nach der üblichen peroralen oder eventuell intravenösen Wasserbelastung eine Wasserdiurese hervorzurufen.

Am Tage vor dem Versuche wurde Hundem i. v. physiologische Kochsalzlösung in einer Menge verabreicht, die etwa 3—4% ihres Körpergewichtes entsprach. Am nächsten Tag erhielten die auf diese Weise vorhydrierten Tiere von neuem die gleiche Menge physiologischen Salzes i. v.

In der Mehrzahl der Fälle trat eine typische »Wasserdiurese« auf, d. h. eine grosse Menge hypotonischen Harnes wurde ausgeschieden; es war also gelungen, den Na- und Wasserentleerungsmechanismus voneinander zu trennen.

Seit den klassischen Untersuchungen von *Verney* ist bekannt, dass die Wasserdiurese nach Wasserbelastung durch die Hemmung der ADH-Freisetzung durch die Osmorezeptoren des Hypothalamus-Hypophysen-Systems zustande kommt, ja dass sie infolge der auftretenden Na-Retention eher zu Hyperosmose neigt. Trotzdem kommt es aber zur Wasserdiurese, was nach der heutigen Auffassung mit der ADH-Hemmung in Verbindung steht.

Da für die ADH-Hemmung keine osmotischen Faktoren verantwortlich gemacht werden können, wird angenommen, dass das physiologische Salz die ADH-Freisetzung in der Weise hemmt, dass es auf die bereits von mehreren Forschern erwähnten Volumrezeptoren wirkt, wodurch dann die Wasserdiurese zustande kommt.

K. LÁSZLÓ, P. BÁLINT, ZS. SZALAY, GY. TAKÁCS

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Die Reaktion der innervierten und denervierten Niere auf die Veränderungen des arteriellen Blutdruckes

Nach Literaturangaben hat die Senkung des Blutdruckes in der *A. renalis* unter 80—100 Hgmm eine sehr bedeutende Abnahme der Diurese zur Folge. Laut der heutigen Auffassung ist die Abnahme der Glomerularfiltration das Primäre, der im Sinne des glomerulotubulären Gleichgewichtes eine Abnahme der Diurese folgt. Ein grosser Teil der diesbezüglichen Mitteilungen stellt fest, dass sich die innervierte und denervierte Niere von diesem Gesichtspunkt aus völlig ähnlich verhalten, d. h. dass die Erscheinung unabhängig von der Innervation sein dürfte.

Die den obigen widersprechenden Meinungen dürften zum Teil daher stammen, dass die üblichen Denervationsmethoden nicht zufriedenstellend sind. Aus diesem Grunde wurde an Hundem die eine Niere aus dem Lumbalschnitt hervorgezogen und in die femorale Gegend transplantiert. Gleichzeitig wurde

ein Faden oberhalb der Ursprungsstelle der A. renales unter die Aorta geführt. Hierbei bot sich Gelegenheit, mit Hilfe der Clearance-Technik bei völlig gleichen Druckverhältnissen und humoralen Bedingungen die Tätigkeit der innervierten und der transplantierten, also vollständig denervierten Niere zu untersuchen.

Gemäss den Ergebnissen der hier besprochenen Versuche reagieren die innervierte und die denervierte Niere in der durch Karbamid hervorgerufenen osmotischen Diurese völlig gleich auf die Druckabnahme: auf eine mässige Filtrationsabnahme folgt eine beträchtliche Abnahme der Diurese. Wird die Diurese durch eine hypertonische oder physiologische Kochsalzlösung ausgelöst, so ist die Verminderung der Diurese der innervierten Niere als Folge der Druckabnahme stärker, während die innervierte Niere bei der Wiederherstellung des ursprünglichen Druckes auch weiterhin eine Oligurie aufweist und bei der transplantierten Niere die ursprüngliche Diurese zurückkehrt. Da sich die Glomerularfiltration auch in der innervierten Niere normalisiert, so liegt der Gedanke nahe, dass die verbleibende Oligurie auf der durch nervöse Faktoren bedingten, gesteigerten tubulären Wasserreabsorption beruht.

P. BÁLINT, Á. FEKETE, A. HAJDU, É. KISS

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Die interozeptive Regulation des Wasser- und Na-Ausscheidung

Am XIX. Kongress der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft hatten wir darüber berichtet, dass wenn man in Präparaten mit gekreuztem Kreislauf den in der A. renalis herrschenden Blutdruck senkt, Oligurie entsteht. Diese Oligurie bleibt aus, wenn man das Empfängertier — das mit der perfundierten Niere des Spendertieres nur durch Nerven verbunden ist — tötet und dadurch die Niere denerviert.

Die Versuche wurden nun mit der bereits geschilderten Technik fortgesetzt. Es konnte hierbei festgestellt werden, dass bei Karbamid-Diurese die innervierte und die denervierte Niere in gleicher Weise auf die Abnahme des Druckes reagieren. Wird eine physiologische oder hypertonische NaCl-Lösung als Diuretikum verwendet, so ist die infolge der Druckverminderung auftretende Oligurie sehr deutlich und wesentlich grösser als die nach funktioneller Denervierung bei ähnlicher Druckverminderung entstehende Oligurie.

Die Reflexnatur dieses Prozesses wird auch dadurch bewiesen, dass wenn man in den Kreislauf des Empfängertieres Adrenalin einführt, in der perfundierten Niere eine vorübergehende Vasodilatation auftritt und die die zentrale Reflexreizbarkeit steigernde Wirkung des Adrenalins zur Geltung gelangt, indem die Oligurie bei gleicher Druckverminderung ausgeprägter wird.

Wird der Blutdruck des Empfängertieres durch Blutentnahme auf einen Wert von 60–80 Hgmm gesenkt (in der perfundierten Niere bleibt der Blut-

druck unverändert), so tritt in einem Teil der Fälle Oligurie auf, während in anderen Fällen die Niere nicht reagiert. Hieraus wurde die Folgerung gezogen, dass die infolge des Blutverlustes des ganzen Tieres gesetzmässig auftretende Oligurie ausser durch die zentralen Hypoxiefaktoren auch durch den beschriebenen interozeptiven Mechanismus gefördert wird.

Wenn man hingegen durch Blutentnahme des Spendertieres auch in der Niere Hypotonie hervorruft, kommt es auch in der perfundierten Niere (auch im denervierten Zustande) zu einer Oligurie, was darauf hinweist, dass im Zustandekommen der Oligurie auch die sich im Zusammenhang mit der Blutung im Spendertier bildenden humoralen Stoffe eine gewisse Rolle spielen.

M. GERBNER, K. ALTMANN, P. BÁLINT, M. B. KOVÁCS, S. TÓTH  
 PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### **Angaben über die Wirkung der Gehirnrinde auf den Wasserhaushalt**

Die Grösse der Wasserdiurese wurde an Hunden mit Ureter- und Speicheldrüsenfisteln im Laufe der Gewöhnung an die bedingte Reflexkammer untersucht. Es ist bekannt, dass die neue Umgebung anfangs eine Erregung im Versuchstiere hervorruft, wobei eine Reihe von Orientierungsreaktionen ausgelöst wird. Später erlöschen diese Orientierungsreaktionen und die innere Hemmung breitet sich, wenn keine Reize angewandt werden, in der Gehirnrinde aus. Es wurde festgestellt, dass die Diurese am Anfang der Versuche in der neuen Umgebung gross ist, während sie im Laufe der Gewöhnung beim Erlöschen der Orientierungsreaktionen und bei der Ausbreitung der Hemmung stark abnimmt.

Wenn man nun die Untersuchungen für mehrere Wochen unterbricht, so ist bei ihrem Wiederbeginn die Diurese wiederum gross und nimmt dann rascher ab als zuvor. Wird das Versuchstier in einem Stadium von bereits verminderter Diurese in einen anderen Raum gebracht, so steigt die Diurese beträchtlich an. Gleichfalls nimmt die Diurese zu, wenn in der Reflexkammer die Ausbreitung des inneren Reizes durch Anwendung von Reizen verhindert wird. Die Wirkung der durch ungewohnte Reize ausgelösten Orientierungsreaktion ist deutlich erkennbar, wenn diese am abfallenden Teilstück der Diuresenkurve angewandt wird: in diesem Falle kommt gewöhnlich ein vorübergehendes Ansteigen der Kurve zustande.

Die Beständigkeit der Kreatininentleerung (bei Voraussetzung eines konstanten Plasma-Kreatinin-Gehaltes) spricht dafür, dass diese Regulation nicht auf direktem nervösem Wege, sondern über den Hinterlappen der Hypophyse neuro-humoral vor sich geht.

Während in den rund 400 durchgeführten Versuchen die Diuresenkurven der beiden Seiten im grossen und ganzen parallel zueinander verlaufen, zeigte sich bei den Kurven von 3 Tieren (in 15 Fällen) bei noch nicht geklärten, im allgemeinen straken Reizen eine Ungleichmässigkeit: während nämlich die Harnausscheidung an der einen Seite zunahm, sank sie an der anderen Seite stark ab.

G. PINTÉR, J. BACSÁNYI, E. SZÉKELY, P. FEHÉR

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Die Beeinflussung der Nierentätigkeit durch den N. vagus

Es wurden Katzen von einem Körpergewicht von 2—3,5 kg dezerebriert, wonach der Harn aus beiden Uretern gesondert gesammelt wurde. Nach Öffnung des Thorax wurde der rechte Vagus in der Höhe des Hilus (unter Abgabe der Herzäste) durchgeschnitten, über den distalen Stumpf eine versenkbare Elektrode gelegt und der Thorax wieder verschlossen. Nach Kontrollperioden wurden elektrische Reize angewandt und in aufeinander folgenden 10—20 Minuten dauernden Perioden die Veränderungen in der Menge und Zusammensetzung des Harns beobachtet.

Es konnte hierbei festgestellt werden, dass bei Senkung und eventuell bei Gleichbleiben der Glomerularfiltration (exogene Kreatinin-Clearance) in der 10.—20. Minute nach dem Reiz eine Steigerung der Na-Ausscheidung eintritt. Als Kontrolle dienten ähnlich operierte Tiere ohne Vagusreizung.

A. FISCHER, A. SZÉCSÉNYI, A VIRÁNYI

III. MEDIZINISCHE KLINIK UND III. CHIRURGISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Die Neuroregulation der Tubulustätigkeit

Die Frage der Neuroregulation der Tubulusfunktion ist stark umstritten; die gesteigerte Wasser- und Salzausscheidung der denervierten Niere wird von vielen Autoren auf die relative Zunahme des filtrierten »load« zurückgeführt, wobei bei gleichbleibender Rückreabsorption die erwähnten Veränderungen ohne Änderung der Tubulusfunktion zustande kommen. Verfasser haben an 34 Hunden insgesamt 48 Clearanceversuche durchgeführt, wobei sie feststellten, dass nach Resektion des N. splanchnicus major die Ausscheidung von Wasser, Natrium und Chlor auf der Seite der Denervation so gut wie immer zunimmt; diese mitunter gewaltige Zunahme ist von der Nierendurchblutung (C<sub>pan</sub>) und der Glomerularfiltration unabhängig: sie wurde oft auch dann beobachtet, wenn die Filtratmenge und damit der »load« auf der denervierten Seite *niedriger* war, beruht daher auf *Abnahme der tubulären Rückresorption*. Die Folgen der

Denervation treten auch ohne Narkose auf. Die Wasser- und Salzausscheidung kann auf der denervierten Seite — ohne osmotische Diurese — erhebliche Werte (bis 49% Wasser, 36% Chlor) erreichen, daher gilt die Regel der 85% obligaten Reabsorption des filtrierten Wassers und NaCl nicht für die denervierte Niere. Die Zucker- und Phosphatausscheidung wird durch die Denervation nicht, die Kaliumausscheidung nur wenig, die Harnstoffausscheidung stark gesteigert. Die denervierte Niere reagiert empfindlicher auf DOCA als die normal innervierte. Die diuretische Wirkung grosser Dosen von ADH am narkotisierten Tier bleibt auf der denervierten Seite aus. Aus den Versuchsergebnissen wird der Schluss gezogen, dass die Neuroregulation der Tubulusfunktion im Dienste der Volumregulation steht, wobei die primäre Wirkung des N. splanchnicus in der Regelung der Natriumreabsorption besteht, die sekundär zu gleichartiger Änderung der Wasser- und Harnstoffrückresorption führt.

GY. MÉHES, L. DECSI, S. KOVÁCS, F. VARGA, J. SZÓKE

PHARMAKOLOGISCHES UND CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### Isolierte Schädigung der primären gewundenen Harnkanälchen am Kaninchen

Wir untersuchten die pharmakologischen Wirkungen des aus der Wurzel der Osterluzei (*Aristolochia clematidis*) hergestellten und als Aristolochin bezeichneten kristallinen Alkaloids, und zwar unter besonderer Berücksichtigung seiner schädlichen Wirkung auf die Kaninchenniere. Der Stoff ist sehr toxisch: bei i. v. Verabreichung von 1 mg/kg geht das Tier (Kaninchen) in 6—10 Tagen unter urämischen Symptomen mit Sicherheit ein, doch verursachen auch noch kleinere Mengen pathohistologische Veränderungen in der Niere. 3—4 Stunden nach Verabfolgung des Stoffes beginnt die alkalische Phosphatase-Aktivität im proximalen Teil der primären gewundenen Harnkanälchen abzunehmen und verschwindet nach etwa 24 Stunden völlig, während sie in der Pars recta medullaris bestehenbleibt. In jenem Zeitpunkt sind im Epithel der primären gewundenen Harnkanälchen bereits ausgeprägte histologische Veränderungen wahrnehmbar. Nach 2—3 Tagen wird das Epithel der primären Kanälchen selektiv nekrotisch und löst sich ab, die Henlesche Schleife, die sekundären gewundenen Kanälchen und die Glomeruli sind jedoch vollkommen normal. Etwa 24 Stunden nach der Intoxikation tritt eine hochgradige irreversible Rindenschämie auf, die mit einer Hyperämie der der Marksubstanz benachbarten Gebiete verknüpft ist, d. h. das Bild der *Trueta*schen Niere tritt in Erscheinung.

Histologische Veränderungen ähnlichen Typs verursacht Aristolochin auch in der Niere von Mäusen und Ratten, wenn auch erst nach wesentlich

grösseren Dosen (20—30 mg). Beim Hund ergaben auch 30 mg/kg keine pathologischen Veränderungen.

Die funktionelle Untersuchung ergab folgende Resultate :

1. Die mit exogenem Kreatinin, Natriumthiosulfat und Inulin-Clearance festgestellte Glomerularfiltration sinkt bereits nach 24 Stunden auf  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{6}$  des ursprünglichen Wertes.

2. Die PAH-Sezernierungsfähigkeit der Niere sinkt am zweiten Tage auf die Hälfte und hört im späteren Zeitpunkt der Intoxikation, ungefähr am 4.—5. Tage, praktisch auf.

3. In den ersten Tagen der Intoxikation nimmt die Diurese trotz der wesentlich herabgesetzten Glomerularfiltration nicht ab, sondern eher zu.

4. Die Wasserrückresorptionsfähigkeit der Tubuli fällt — in % des Glomerularfiltrats ausgedrückt — bereits eine Stunde nach Verabreichung des Stoffes von den normalen 97% auf 92% und am 2.—3. Tage auf einen Wert von etwa 80%.

5. Die Konzentrierungsfähigkeit der Nieren wird geringer; am 3.—4. Tage der Intoxikation verabreichtes Glanduritrin (1,0 E/kg) übt keine anti-diuretische Wirkung mehr aus.

V. VINCE, I. FARE DIN, F. NOVASZEL

I. INNERE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## Verbindung des Plasma-Pepsinogens mit der Nebennierenrindenfunktion

Es konnte nachgewiesen werden, dass im Laufe langdauernder ACTH- oder Cortison-Behandlung Menge, Säuren- und Pepsingehalt der Magensekretion sowie die Uropepsinausscheidung eine wesentliche Erhöhung aufweisen. Hiervon ausgehend, setzen zahlreiche Autoren das Vorhandensein einer sog. »adrenalen Phase« in der Magensaftabsonderung voraus. Nach einmaliger ACTH-Gabe ist es bisher nicht gelungen, die regelrechte Erhöhung der Uropepsinentleerung nachzuweisen, so dass wir zur Registrierung der Wirkung den Blutpepsinogenspiegel untersuchten.

Der erste Teil der Untersuchungen kann als Beweis für die Annahme dienen, dass auch ein einmaliger adrenokortikotroper Stimulus imstande ist, die Steigerung der Pepsinsekretion hervorzurufen (24 Fälle). Gleichzeitig arbeiteten wir eine brauchbare klinische Probe am Menschen zum Nachweis der Nebennierenrindeninsuffizienz aus, die unserer Ansicht nach nicht komplizierter, aber vielleicht spezifischer ist als die *Thornsche* Probe (7 Fälle mit Addison'scher Krankheit).

Die an Hunden mit Atophangeschwür gewonnenen Ergebnisse bekräftigen die früheren Untersuchungen unserer Klinik und sprechen dafür, dass zu Beginn der Intoxikation eine verstärkte Nebennierenrindenaktivität besteht, die sich



im Laufe der Entwicklung der Geschwüre erschöpft. Nach dem Absetzen der Atophan-Verabreichung heilen nicht nur die Geschwüre, sondern auch die Nebennierenrinde gewinnt ihre volle Funktionsfähigkeit bald zurück.

Z. NAGY, W. WILTNER

III. MEDIZINISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Die Wirkung isolierter Hirnhypoxie und isolierter Rumpfhypoxie auf das Minutenvolumen

In unseren Versuchen über die Wirkung der Hypoxie auf die Nierendurchblutung (*Gömöri, Kovách, Földi, Szabó, Nagy, Wiltner*) haben wir in allen Fällen das Minutenvolumen und den Blutdruck der Tiere bestimmt und aus diesen Daten die periphere Resistenz berechnet. Im Laufe der Versuche ist es uns aufgefallen, dass bei isolierter Hirnhypoxie das Minutenvolumen, der Blutdruck und die Resistenz sich anders verhalten als bei isolierter Hypoxie des Rumpfes, wobei der Kopf der Tiere durch gekreuzte Durchblutung Blut mit normalem  $O_2$ - und  $CO_2$ -Gehalt erhalten hat. Wir haben festgestellt: 1. Bei Hypoxie des *ganzen Körpers* hat das Minutenvolumen in jedem Fall zugenommen, der Blutdruck hat sich kaum verändert, die Resistenz hat abgenommen. 2. Isolierte *Rumpfhypoxie*: a) Bei einem Teil der Versuche haben wir das Hirn mittels eines Donorhundes oder mit der *Dale-Schuster-Pumpe* isoliert mit normalem Blut durchströmt, gleichzeitig haben wir Rumpfhypoxie durch Einatmen einer *sauerstoffarmen* Oxygen-Stickstoffmischung hervorgerufen. In diesen Versuchen ist das Minutenvolumen gestiegen, die Resistenz ist gesunken, im Blutdruck fanden nur geringe Veränderungen statt. b) In einem Teil der Versuche haben wir die Rumpfhypoxie durch künstliche Senkung des  $CO_2$ -Gehaltes des das Hirn passierenden Blutes hervorgerufen. Die Atmung der Tiere wurde oberflächlich, wodurch der Rumpf hypoxämisch geworden ist. Die Tiere dieser Gruppe zeigten dieselben Veränderungen wie die der Gruppe a) 3. Isolierte *Hirnhypoxämie*. Sie wurde durch isolierte Hirndurchströmung mit Hilfe der *Dale-Schuster-Pumpe* erzeugt, der  $O_2$ -Gehalt des Blutes wurde im Laufe des Versuches vermindert. Das Minutenvolumen und die Resistenz blieben unverändert, der systematische Blutdruck ist leicht angestiegen. Diese Versuche sprechen dafür, dass isolierte Hypoxie des Hirns keine Zunahme des Minutenvolumens zur Folge hat. Im Gegensatz dazu kam es zum Anstieg des Minutenvolumens sowohl bei Hypoxie des ganzen Körpers wie auch bei isolierter Hypoxie des Rumpfes. Zur Erklärung des Phänomens können zwei Faktoren angenommen werden. Es wäre möglich, dass die Hypoxämie unmittelbar vasodilatatorisch wirkt, was zum Anstieg des venösen Rückflusses zum Herzen und dadurch des Minutenvolumens führt. Andererseits ist es aber auch möglich, dass im Rumpf Rezeptoren vorhanden sind, die empfindlicher sind als die Hirnrezeptoren und dadurch eine Zunahme des Minutenvolumens bewirken. Nach Untersuchungen

von *Gömöri* und Mitarbeitern kommt es in der Niere unter der Wirkung von Hypoxie stets zur Abnahme der durchströmenden Blutmenge, unabhängig davon, ob die Hypoxie im Hirn oder im Rumpf erzeugt worden ist. Daraus folgt, dass das Minutenvolumen des Herzens und die Grösse der Nierendurchblutung auf Hypoxie im entgegengesetzten Sinne reagieren.

I. KROMPECHER, B. FORNET, I. FÖLDES, CS. HADHÁZY, A. OROSZ, CS. KÓSA, G. TÓTH, J. HANKISS, G. FILIPP, B. KÖVÉR, J. KECSKÉS

ANATOMISCHES INSTITUT, I. MED. KLINIK UND KINDERKLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN, UND PHYSIKALISCH-CHEMISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Zusammenhang des Saftkreislaufes der Nasenschleimhaut mit dem der Schädelhöhle bzw. dem Liquor

### Anatomische Untersuchungen

(A. Orosz, Cs. Kósa, I. Földes, G. Tóth)

Bei Untersuchungen an 50 weissen Ratten und 10 Kaninchen konnte der in das mittlere Drittel der Schleimhaut des Septum nasi gegebene Farbstoff nicht nur makroskopisch, sondern auch histologisch bis zur Lamina cribrosa bzw. bis zum Subarachnoidalraum, ja sogar bis in das Gehirn verfolgt werden. Der Farbstoff ist im Lobus olfactorius, Lobus frontalis bzw. in grösster Menge im Hypothalamus anzutreffen, wo derselbe teils intra-, teils extrazellulär er. cheint. In anderen Gehirnteilen vermochten wir den Farbstoff nicht nachzuweisen. In den Hirngefässen war der Farbstoff niemals zu sehen. Bis zur Lamina cribrosa bzw. bis zum Subarachnoidalraum war der Farbstoff in den Lymphspalten anzutreffen. Zwecks quantitativer Lokalisation wurden auch Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen unternommen.

Diese bestätigten einerseits den vorher schon mit dem Farbstoff festgestellten Zusammenhang zwischen der Nasenschleimhaut und der Schädelhöhle, und lieferten andererseits vergleichend-quantitative Angaben über die Verteilung des ThB im Gehirn. (Die grösste Aktivität wiesen der Hypothalamus, der Lobus olfactorius und frontalis sowie die Stammganglien auf.)

Schliesslich untersuchten wir die in der Zeit verlaufende Änderung der Menge des durch die Nasenschleimhaut verabreichten ThB: Im Liquor und im Hirn zeigt der ThB-Gehalt ein rasches Ansteigen, bleibt dann etwa 75 Minuten — parallel verlaufend — auf einem hohen Niveau, um nachher zu sinken. Die Aktivität des Blutes steigt demgegenüber langsam, erreicht erst nach 90 Minuten das Maximum und sinkt erst dann.

## II. Resorptionsversuche mit Insulin aus Nasentampon

(I. Krompecher, B. Fernet, J. Hankiss, Cs. Hadházy, I. Földes, G. Filipp)

In den folgenden Versuchen wurde untersucht, ob auf die Nasenschleimhaut applizierte verschiedene Arzneimittel in therapeutischen Mengen resorbiert

werden. Bei den Untersuchungen musste ein Mittel benutzt werden, das sich in seiner Resorption oder in seiner Wirkung quantitativ nachweisen lässt. Dementsprechend untersuchten wir die Wirkung des auf die Schleimhaut des Septum nasi (mit Nasentampon) applizierten Insulins auf den Blutzuckerpiegel. Die Untersuchungen wurden an Hunden verschiedenen Alters, Geschlechtes und verschiedener Rasse, in Morphinrausch mit dem in der Apotheke erhältlichen Insulin (mit saurem pH) und mit einem mit 0,5%igem Natriumhydrokarbonat neutralisierten Insulin vorgenommen. Der Nasentampon jedes Hundes enthielt 20 E saures bzw. neutrales Insulin. Zu Kontrollzwecken erhielten dieselben Hunde 20 E (saures oder neutrales) Insulin subkutan, ferner zur weiteren Kontrolle 0,5 ml physiologische Kochsalzlösung im Nasentampon bzw. subkutan. Der Blutzuckerwert wurde viertelstündlich  $1\frac{1}{4}$  Stunden hindurch nach *Hagedorn-Jensen* bestimmt.

Aus den bisherigen Ergebnissen geht hervor, dass während die den gesunden Hunden gegebene Insulinmenge bei subkutaner Verabreichung den Blutzucker auf nahezu die Hälfte senkte, die denselben Hunden im Nasentampon verabreichte gleiche Insulinmenge den ursprünglichen Blutzuckerwert um etwa  $\frac{1}{4}$  —  $\frac{1}{3}$  herabsetzte. Einige an gesunden Menschen vorgenommene Untersuchungen derselben Art führten zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei den bisher untersuchten 5 Kranken mit Diabetes mellitus senkten im Nasentampon dargereichte 20 E Insulin den Blutzuckerspiegel in jedem Falle, und zwar im Vergleich zu der auf subkutane Insulinverabreichung folgenden Blutzuckersenkung um cca. 60%.

### III. Einführung von Streptomycin in den Liquor durch Nasentampon

(*B. Kóvér, J. Kecskés, I. Krompecher*)

Nachdem es durch Einführung von Farbstoffen und von radioaktiven Isotopen in die Schädelhöhle bzw. durch Verfolgung ihrer Verbreitung gelungen war, den anatomischen Zusammenhang nachzuweisen, und nachdem demonstriert werden konnte, dass z. B. Insulin von der Schleimhaut der Nasenscheidewand auch in therapeutischen Mengen resorbiert wird, tauchte die Frage auf, ob das Insulin und andere Mittel unmittelbar oder durch die Blutbahn in den Liquor gelangen. Da wir wissen, dass Antibiotika in der üblichen Dosierung wegen der hämatoenzephalen Barriere nicht in therapeutischer Konzentration aus der Blutbahn in den Liquor gelangen, verabreichten wir 1 1/2 — 10jährigen Kindern mittels Nasentampon Streptomycin-Lösung auf die Schleimhaut der Nasenscheidewand. In 8 bewertbaren Fällen war das Streptomycin — von dem wir 0,10 g. in einem Nasentampon verabreichten — nach 1 Stunde in einer dem therapeutischen Spiegel entsprechenden oder diesen mehrfach überschreitenden Konzentration — auf Grund der das Wachstum des *Coli 111* hemmenden Wirkung — im Liquor nachweisbar. Einen derartigen Liquorspiegel vermochten

wir bei intramuskulärer Verabreichung einer ähnlichen Dosis selbst bei Meningitis nicht zu erreichen. Diese Feststellung darf als Beweis dafür gelten, dass das Streptomycin unmittelbar in den Liquor gelangte.

*Schlussfolgerungen* : Die anatomischen Untersuchungen, die Experimente mit radioaktiven Isotopen, die physiologischen Versuche mit Insulin-Resorption und die Einführung von Streptomycin mittels Nasentampon beweisen zusammen mit den Ergebnissen der durchgeführten Kontrollversuche, dass die Säfte aus der Nasenscheidewand unmittelbar in die Schädelhöhle, also auch in den Liquor gelangen.

Auf Grund dieser Erkenntnis eröffnen sich Perspektiven zur unmittelbaren medikamentösen Annäherung der einzelnen Teile des Zentralnervensystems (z. B. Hypothalamus) und auf diese Weise zur besseren Erkenntnis der zerebralen Beziehungen einzelner (z. B. innersekretorischer) Funktionen.

Die Kenntnis des Resorptionsmechanismus bringt auch therapeutische Möglichkeiten in den Vordergrund.

T. KEMÉNY, J. SÓS, P. VÉGHELYI

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT UND I. PÄDIATRISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT,  
BUDAPEST

## Die Wirkung intrauteriner Schädigungen auf das Pankreas

In früheren Untersuchungen hatten die Verfasser nachgewiesen, dass sich an jungen Ratten durch chronische Schädigungen (Methioninmangeldiät, Verabreichung von  $\text{CCl}_4$ , Histamin und  $\text{ZnSO}_4$ ) ein Zustand hervorrufen lässt, der der fibrozystischen Pankreaskrankheit ähnlich ist. Da diese Krankheit nur im Säuglings- bzw. frühen Kindesalter vorkommt, wurde angenommen, dass die Schädigung noch im intrauterinen bzw. im frühen Säuglingsalter wirken müsse.

Die Untersuchungen wurden an 10 trächtigen Hunden vorgenommen, von denen 3 in den letzten 10 Tagen ihrer Trächtigkeit täglich 1 ml  $\text{CCl}_4$  s. c. erhielten, während 3 andere 13 Tage hindurch an Methioninmangeldiät gehalten wurden und die übrigen 4 als Kontrolle dienten. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen :

Infolge der Wirkung der in den letzten 10 Tagen der Trächtigkeit angewandten  $\text{CCl}_4$ -Behandlung bzw. der Methioninmangeldiät kam ein Grossteil der Jungen (52 bzw. 40%) tot zur Welt.

Ein grosser Teil der lebend geborenen Jungen ging binnen 10 bzw. 20 Tagen ein, nur ein geringer Teil blieb 3 Wochen oder noch länger am Leben.

Bei den Hündchen, die länger als 3 Wochen am Leben blieben, setzte nach kurzdauernder Gewichtszunahme ein plötzlicher Gewichtsverlust ein, wäh-

rend gleichzeitig ein für den Ausfall des Pankreas charakteristischer Durchfall auftritt.

Aus den histologischen Befunden ging hervor, dass die bei der Geburt vorhandenen geringfügigen Veränderungen des Pankreas in einigen Wochen oder Monaten zu fortgeschrittenen Pankreas- und Lungenveränderungen führen.

Eine ähnliche Schädigung von Pankreas und Lunge wurde bei 2 jungen Hunden hervorgerufen, die unmittelbar nach dem Abstillen mehrere Wochen hindurch an Methioninmangeldiät gehalten wurden.

Auf Grund der obigen Ausführungen lässt sich also feststellen, dass ein ähnlicher pathologischer Prozess und Zustand wie die fibrozystische Pankreas-krankheit durch Schädigungen im letzten Abschnitt der Trächtigkeit hervorgerufen werden kann, was als Bestätigung für die Richtigkeit der Auffassung gelten darf, dass diese Krankheit eine Folge von Schädigungen während des intrauterinen Lebens oder des frühen Säuglingsalters ist.

I. JÓKAY, I. SZALAI, L. KOCSÁR, L. KESZTYÜS

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### **Na-, K-, Ca- und Cl-Gehalt von Lungen mit Vagus-Pneumonie**

Wir durchschnitteten auf beiden Seiten den N. vagus von 1,5 — 3,3 kg schweren Katzen in Evipan-Narkose. Die die Operation überlebenden Tiere liessen wir 1—9 Tage nach der Operation durch den Carotis verbluten und bestimmten den Cl-Gehalt der Lungen mit der Methode von *Rusznayák* und *Van Slyke* und das Ca, Na und K mit dem Flammenphotometer. Bei einer bedeutenden Zahl der Tiere wurden die Bestimmungen auch in dem vor der Operation und während der Verblutung entnommenen Blut ausgeführt. Bei den zur Kontrolle dienenden Tieren unternahmen wir eine Scheinoperation in Evipan-Narkose und ohne Durchschneidung des Vagus, dann führten wir die obigen Bestimmungen auch in deren Lunge und Serum aus. Laut unseren Ergebnissen stieg in der Lunge von an Vagus-Pneumonie leidenden Katzen der Wasser-, Na- und Cl-Gehalt bedeutend, der K-Gehalt verminderte sich, während die Ca-Menge unregelmässig schwankte. Nach der Operation verminderte sich die Na- und K-Konzentration des Serums, diejenige des Ca erhöhte sich hingegen. Bei einem Teil der Tiere war nach der Durchschneidung des Vagus anstatt der konsistenten Infiltrationsherde der ausgesprägten Pneumonie nur Stauung und livide Verfärbung wahrnehmbar. Bei diesen Tieren zeigte der Na-, K-, Ca-, Cl- und Wassergehalt der Lunge und des Serums den Kontrollen gegenüber keine bewertbare Abweichung.

D. HALMÁGYI, B. FELKAI, J. IVÁNYI, T. ZSÓTÉR, ZS. SZÜCS, K. SEITZ

I. UND II. INNERE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## **Nicht-hämodynamische Faktoren in der Pathogenese des experimentellen Lungenödems**

An Hunden wurden einige Fragen der Pathogenese des akuten Lungenödems untersucht. Den Druck der Arteria pulmonalis, des linken Vorhofes und der Arteria femoralis registrierten wir elektrisch, die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz photoelektrisch.

Durch die mit grosser Geschwindigkeit erfolgende intravaskuläre Verabreichung einer grossen Menge Flüssigkeit kam — im Gegensatz zur Auffassung anderer Autoren — in jedem Falle Lungenödem zustande. Die Ursache des Phänomens ist die Zunahme des Druckes in den Lungenkapillaren: also ein «mechanisches» Ödem.

Zahlreiche Formen des Lungenödems lassen sich — entgegen der Ansicht anderer Autoren — nicht hämodynamisch erklären. Zu diesen gehört das nach Infusion + Vagusdurchtrennung, nach Verabreichung von alpha-Naphtyl-thiourea, nach dem Schock und nach anderen Eingriffen auftretende Lungenödem. Die fulminante Ödembildung tritt in diesen Fällen bei normalem Druckniveau im linken Vorhof ein, ist daher nicht hämodynamisch bedingt.

# BIOCHEMIE UND BIOPHYSIK

## *Vorträge ausländischer Gäste*

Mrs. D. M. NEEDHAM, F. R. S. (U. K.)

BIOCHEMICAL LABORATORY, UNIVERSITY OF CAMBRIDGE, CAMBRIDGE, ENGLAND

### **Some Preliminary Observations on the Protein Fractions of the Uterus, and on the ATPase Activity of this Organ**

The uterus is an organ in which rather rapid synthesis of various proteins can be studied in the adult animal. We have been interested in this question since the finding of *Csapó* that when rabbits are ovariectomised there is a gradual fall over some weeks in actomyosin, and upon injection of oestrone there is a rapid return in a few days towards the normal value. Since actomyosin makes up only a small part of the protein of the uterus, it seemed important to know something also about the accompanying changes in the other protein fractions.

The separation of the fractions was made in the following way. Rats were used, and the freshly isolated uteri were cooled slowly to  $-10^{\circ}$ . They were then ground extremely thoroughly with a little sand and ten times the volume of 1.25 M KCl at pH 7.9. This extract was centrifuged at 1500 g, and the residue re-extracted twice.

This extract contains the sarcoplasmic soluble proteins, most of the tissue-cell particles, and the actomyosin.

The cell particles were separated by centrifugation at 41,000 g. The actomyosin was separated by precipitation on dilution to 0.1 M KCl, containing 15% ethanol. The residue after extraction three times with  $N/10$  NaOH gives the connective-tissue proteins.

The NaOH extract, only about 10% of the total N, is rather ill-defined. It consists probably of a little denatured actomyosin, with a little nucleoprotein which has escaped extraction.

A correction to the contractile protein figure is necessary owing to the extraction of DNA by strong salt solution, and precipitation of DNA protein with the actomyosin on dilution. The DNA was therefore estimated by the Schmidt-Tannhauser method, and its nitrogen was subtracted. It makes up only about 6% of the actomyosin fraction for the normal uterus; about 18% for the uterus after ovariectomy. This difficulty of contamination of the actomyosin with nucleoprotein is not met with in skeletal muscle where the nuclei are so few. In the uterus it is largely due to the presence in the organ of the endometrium besides the myometrium, although even in the myometrium

the number of nuclei is large compared with skeletal muscle. Much clearer estimates for the actomyosin could be obtained if the layers could be rapidly and quantitatively separated, and the endometrium and myometrium studied separately. It is proposed to try to do this by very brief treatment of the uterus with trypsin. Living cells are said to be very resistant to trypsin, and this method has been successfully used by embryologists to bring about disaggregation of organ rudiments.

Turning now to the results, we chose, for the uterus in oestrus, a late stage of oestrus, where the cornified cells are very abundant, since this is easy to identify. The ovariectomised animals were used 20–23 days after the operation. After ovariectomy the total weight of the uterus falls from about 400 to 100 mgm. Its total N rises from 25.0 mg./g. wet weight, to 29 mgs. Dry weight rises from 200 to 231 mg./g. wet weight. In mg. N/g. dry weight there is a marked fall in the contractile protein fraction, and a rise in the connective-tissue protein fraction, of which about 70% is collagen, estimated by its hydroxy-proline content. The N of the cell particles fraction is little changed.

The great rise in DNA/g. dry weight fits in with the conception that the changes in size and weight of the uterus are largely due to changes in cell volume and not to changes in number of cells. RNA on the other hand diminishes slightly.

We may also make a comparison between these figures and those for the uterus at term of pregnancy. There is not much difference in the contractile protein level from the oestrous stage, but the connective-tissue proteins are much lower. Again 70% of them is collagen. The RNA is not greatly changed. The DNA is low, as would be expected if growth is largely due to increase of cytoplasm of existing cells. The meaning of the high sarcoplasmic fraction has not yet been clarified; the particle fraction is little changed. It might be noted that the ratio of particle N to sarcoplasm N is about 0.25 to for oestrus, 0.3 to 1 for the ovariectomised state, and 0.17 to 1 for the end of pregnancy. Thus the particles seem to be more concentrated in the cytoplasm of the uterine cells after ovariectomy and less concentrated at the end of pregnancy.

Something may now be said of the ATPase activity of the uterus. The  $Q_P$  activity of uterus actomyosin at 30° in oestrus is only about 300—about 1/10th that of skeletal muscle. Only one experiment (in which 6 uteri were pooled) is as yet available for the castrated state; the result was lower, 160, but this may not be significant. The actomyosin could be reprecipitated twice with no loss of ATPase activity. It was activated by either Ca or Mg at pH 7.0 or 8.7, best with Ca at 8.7.

There was slight but definite deaminase activity. The particle fraction as prepared here has about 60% of the ATPase activity of the whole uterus homogenate. The actomyosin fraction has only about 15%. The remaining 25% is in the residue, but is likely to be at any rate in part due to cell particles



still there. Removal of all RNA from residue is very difficult — about 15 remains after the treatment described.

The  $Q_p$  of the particles is about 3000 at 30°. It remains to find out how the ATPase activity of the particles, prepared after freezing the tissue and with strongly hypertonic solutions, compares with activity of particles prepared in isotonic solution of sucrose or KCl. Their ATPase is probably completely unmasked in our present experiments. The values are higher than those in the literature for liver mitochondria after treatment with dinitrophenol. Particles are certainly not in the natural state, for some protein has been removed in the strong salt solution. The RNA (mg.N after isotonic sucrose extraction is 45 (which may be compared with 58 for liver under the same conditions), but after extraction with 1.25 M KCl it is 125. Moreover, the total N in the particle fraction is only 1.6 mgs./gm. wet weight after the strong salt solution, but 2.5 mgs./gm. wet weight after extraction with water. It will be interesting to study the amount and the properties of the cell particles prepared in as native a state as possible, from the normal and the ovariectomised uterus.

If finally we compare the amounts of the different proteins in absolute amounts per uterus we find :

mgs.	oestrus	ovariectomised
sarcoplasmic fractn. ....	15,8	4,0
contractile protein fractn. ....	13,2	2,0
connective-tiss. protein fractn. ....	21,0	9,0
cell particles fractn. ....	3,84	1,2

We hope to continue these investigations by studying the reverse processes which follow the injection of oestrone into the ovariectomised animal. Though they may not be so large, they are likely to be more rapid. It should eventually be possible to gain some light on the mode of control of the syntheses in the different fractions, and on their mechanisms.

R. HAVEMANN

INSTITUT FÜR ANGEWANDTE PHYSIKALISCHE CHEMIE, BERLIN

(Manuskript bis Redaktionsschluss nicht eingelangt)

B. KEIL

INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE, TSCHECHOSLOWAKISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, PRAG

## Ähnlichkeiten in den Strukturen der Eiweisskörper

Die Erforschung der Analogien oder Abweichungen zwischen den Eiweissstrukturen bildet einen Weg zur Klassifizierung und Lösung der Probleme der biologischen Funktion der Eiweissstoffe. Die Autoren gehen von der Voraussetzung aus, dass ihrer Herkunft und Funktion nach einander nahestehende Eiweisskörper auch strukturelle Ähnlichkeit besitzen müssen. Andererseits kann

angenommen werden, dass Unterschiede in der biologischen Funktion, z. B. der Antigenität, auf Abweichungen in der Struktur und Bindungsart begründet sind.

Die Analysen des Gesamtinhaltes der einzelnen Aminosäuren sagen nichts über die Ähnlichkeit und über die spezifische Aneinanderreihung der Aminosäuren in der Peptidkette aus. Deshalb wurde ein anderer Weg gewählt. Man unternahm Versuche zur Isolierung von Peptiden solcher Aminosäuren, die in Proteinen nur spärlich vertreten sind, und zwar aus einem partiellen Hydrolysat der vergleichenden Eiweisskörper. In den isolierten Peptiden hat man die Aminosäurefolge bestimmt. Falls diese Folge bei den zu vergleichenden Eiweisskörpern identisch ist, spricht dies für deren Ähnlichkeit. Wenn diese Analyse bei Peptiden mehrerer Aminosäuren — also an verschiedenen Stellen der Molekel — gelingt, erhöht dies die Wahrscheinlichkeit des Beweises.

Die Resultate der vorliegenden Arbeit wurden besprochen. Im Gegensatz zu Globin, Fibrinogen und Serumalbumin waren die Hydrolysate der Zysteinsäurepeptide des Chymotrypsinogens und Trypsinogens einander sehr ähnlich und unterschieden sich scharf von der übrigen. Im Chymotrypsinogen und Trypsinogen weisen zwei Argininreste in ihrer Nachbarchaft dieselben Aminosäuren, Serin und Valin, auf. Chymotrypsinogen, welches im ganzen drei Argininreste im Molekül besitzt, enthält überdies ein drittes Peptid, zusammengesetzt aus Arginin, Threonin und Alanin.

Es wurde erwähnt, dass diese Vergleichsmethode auch zum Studium von Serumalbuminen verschiedener Tierarten angewandt worden ist. Beim Vergleich der argininhaltigen Peptide wurden deutliche Unterschiede in der Aminosäurefolge vorgefunden.

W. NIEMIERKO

BIOCHEMISCHE ABTEILUNG DES NENCKI-INSTITUTS FÜR EXPERIMENTELLE BIOLOGIE, WARSCHAU

## Freies und gebundenes ATP im ruhenden Froschmuskel

Diese Arbeit, die zusammen mit *M. Dydyńska*, *W. Drabikowski*, *I. Kakol* und *H. Zaluska* ausgeführt wurde, stützt sich auf die Untersuchungen von *Straub* und Mitarbeitern und einigen anderen Forschern, die gezeigt hatten, dass Aktin bzw. Aktomyosin stets gewisse Mengen von gebundenem ATP enthält. Da, wie bekannt, die gesamte ATP-Menge des Muskels im eiweissfreien Trichloressigsäure-Filtrat aufzufinden ist, folgt daraus, dass Trichloressigsäure alle ATP-Eiweissverbindungen zerstört.

Wegen der wichtigen und allgemein anerkannten Rolle des ATP in der Muskelkontraktion schien es nicht ohne Bedeutung, folgende Fragen beantworten zu können: 1. Welcher Teil des im Muskel vorhandenen ATP ist frei — und welcher Teil mit Eiweiss verbunden, 2. ist ATP nur mit Aktin bzw. Aktomyosin verbunden, oder kommt es auch in Verbindung mit anderen

Muskeleiweissstoffen vor, und 3. wie ändern sich diese Verhältnisse während der Muskelaktivität. Es werden vorläufig nur diejenigen Angaben angeführt, die das Problem des freien und des gebundenen ATP in ruhenden Muskeln zu beantworten suchen.

### Methodik

Die Versuche wurden mit Froschmuskeln vorgenommen, wobei man die Tiere, um einen möglichst vollständigen Ruhezustand der Muskeln herbeizuführen, ganz allmählich bis zu  $-5^{\circ}$  abkühlte. Die schnell ausgeschnittenen Gastrocnemien wurden sofort dreimal mit einer kalten ( $-5^{\circ}$ ) Azeton-Chloroform-Mischung (5 : 1) zerrieben. Das erhaltene Muskelrockenpulver wurde in mehreren Versuchsreihen mit heissem ( $100^{\circ}$ ) oder mit kaltem ( $0^{\circ}$ ) dest. Wasser bzw. mit einer heissen oder mit einer kalten Azetat-Pufferlösung (pH 4,6—4,8) extrahiert. Die mit Eiweiss verbundenen labilen P-Verbindungen (LP) wurden mit Hilfe von Trichloressigsäure (TCA) frei gemacht. P wurde nach *Fiske* und *Subbarow*, Ribose nach *Mejbaum* bestimmt.

### Ergebnisse:

I. Heisses Wasser löst nur ganz unbeträchtliche Mengen Eiweiss, dagegen löst es den ganzen LP. Der ungelöste Rückstand enthält kein LP.

II. Kaltes Wasser extrahiert ungefähr 10% des im Pulver enthaltenen Eiweisses und 90% des LP. Mit dieser Wasserlösung (pH 6,0—6,5) wurden folgende Versuche vorgenommen:

1. Die Lösung wurde im siedenden Wasserbad erwärmt. Der entstandene Eiweissniederschlag enthielt kein LP.

2. Zur Lösung wurde in der Kälte ( $0^{\circ}$ ) Azetat-Pufferlösung (pH 4,6—4,8) zugesetzt. Der entstandene Niederschlag enthält 10% des in der Lösung befindlichen Eiweisses und 150  $\mu\text{g}$  LP (als P berechnet) pro 1 g Pulver (10 % des gesamten LP).

3. Zur Lösung wurde die Pufferlösung bei  $100^{\circ}$  zugegeben. Der entstandene Niederschlag enthält fast die ganze Menge des Eiweisses (90%), 300  $\mu\text{g}$  LP pro 1 g Pulver (20% des gesamten LP) und Ribose im Verhältnis zu LP, wie im ATP.

4. Zur Lösung wurde bei  $0^{\circ}$  Azetat-Pufferlösung und 0,5 Vol. Alkohol zugesetzt. Der entstandene Niederschlag enthält den grösseren Teil des Eiweisses (70%) und LP und Ribose wie in 3.

III. Heisse ( $100^{\circ}$ ) Azetat-Pufferlösung extrahiert aus dem Pulver 75% des LP. Der Rückstand enthält 25% des LP und Ribose (beide mit TCA frei gemacht). LP : Ribose = 1,9 : 1.

IV. Kalte ( $0^{\circ}$ ) Azetat-Pufferlösung extrahiert 7,5% des Eiweisses des Pulvers und nur 40% des LP. Der ungelöste Rückstand enthält 60% der Gesamtmenge LP und Ribose; LP : Ribose = 1,6 : 1. Aus der Lösung selbst fällt bei Erhitzung

(100°) das ganze darin gelöste Eiweiss aus. Der entstandene Niederschlag enthält noch ein wenig gebundenes LP (90  $\mu$ g LP pro 1 g Pulver) und Ribose. LP : Ribose = 1,7 : 1.

Die beschriebenen Versuche scheinen zu zeigen, dass mehr als die Hälfte des ATP bzw. ADP der ruhenden Muskeln mit Eiweiss verbunden ist. Bei pH 4,6—4,8, d. h. in der Nähe des isoelektrischen Punktes des Aktins, sind diese Verbindungen ziemlich stabil, in der Hitze sind sie bei diesem pH weniger stabil. Destilliertes Wasser zerstört diese Verbindungen allmählich schon in der Kälte; in der Hitze zerstört sie sie schnell; TCA zerstört sie sofort.

Es scheint, dass die genannten Nukleotide hauptsächlich mit Aktin verbunden sind, teilweise sind sie aber wahrscheinlich auch mit anderen Muskeleiweissen verbunden. Die Menge der gebundenen Nukleotide als ATP berechnet, ist ungefähr 10 mg pro 1g Pulver. Bezogen auf einen mittleren, der Literatur entnommenen Aktin-Gehalt des Muskels bedeutet dies beinahe 10% ATP im Aktin.

### *Vorträge ungarischer Verfasser*

J. NAGY

INSTITUT FÜR BIOPHYSIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## **Über die optische Querstruktur der Muskelfibrillen**

Einen entscheidenden Schritt in dem jahrhundertalten Problem stellte das elektronmikroskopische Resultat dar, wonach die für Protofibrillen gehaltenen Fäden an der Fibrillenlänge, d. h. auch an der Isotropschicht gleichmässig entlanglaufen. Mit entsprechender Technik vermochten wir nachzuweisen, dass nach dem sich im Polarisationsmikroskop ergebenden Bild an der gedehnten Fibrille dünnere, doppelbrechende Fäden entlanglaufen, die jedoch in der Anisotropschicht weit dicker sind. (Aktin, Myosin, mechanische Einwirkung usw.) Eine Stellungnahme im Zusammenhang mit den zur Erklärung der isotropen Schicht angeführten Literaturangaben erscheint zeitgemäss (Extraktionsmethoden und darauf beruhende Theorien).

Mit verschiedenen Verfahren lässt sich von der Fibrille im Phasenkontrastmikroskop ein perlenschnurartiges Bild gewinnen. Diese Bilder ähneln auffallend der 1940 von *Ernst* hergestellten und in der Enzymologie (9. Tafel. II. Fig. 1, 1940) erschienenen Abbildung, was wiederum die Frage der passiv-mechanischen Rolle der Protofibrillen aufwirft. — Die auf diese einfache Weise gewonnenen Bilder ähneln sehr den in der Literatur veröffentlichten und ebenfalls mit komplizierten Extraktionsverfahren erhaltenen Bildern, so dass es zeitgemäss erscheint, auch zu den in dieser Frage aufgestellten Theorien Stellung zu nehmen.

L. BÉLECZKI

INSTITUT FÜR BIOPHYSIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Lokalisation anorganischer Stoffe in der Muskelfibrille

Die isolierten Fibrillen der Thoraxmuskulatur verschiedener Insekten wurden verascht, wonach wir die Lagerung der anorganischen Stoffe innerhalb der Fibrille untersuchten. Die Veraschung erfolgte bei 300–600° C, die Zeitdauer betrug 10 Minuten bis 4 Stunden. Die Lokalisation nahmen wir in der Weise vor, dass wir die Fibrille vorher im Polarisations- bzw. Phasenkontrastmikroskop photographierten und an derselben Fibrille nach der Veraschung die Orientation durchführten.

Auf Grund der erhaltenen Bilder können wir die früheren vereinzelt Literaturangaben bestätigen, wonach die Q- und Z-Abschnitte Asche enthalten, die I- und M-Abschnitte hingegen aschefrei sind.

Da an den untersuchten Objekten die Z- und M-Linien keine ständigen Strukturelemente darstellen, sondern wahrscheinlich je nach dem Funktionszustand erscheinen, kann aus derartigen Untersuchungen gegebenenfalls gefolgert werden, dass die Funktion mit der Lageveränderung anorganischer Stoffe verknüpft ist. Die folgende Aufgabe wäre, die Lagerung bzw. Lageveränderung der verschiedenen anorganischen Stoffe, z. B. K und Ca, nachzuweisen.

D. MAKARÉSZ

INSTITUT FÜR BIOPHYSIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Die Elastizität des Myosinfadens

Seit den Forschungsergebnissen von *Engelhardt* und *Ljubimowa*, ferner von *Szent-Györgyi* — *Gerendás* — *Straub* steht die Theorie im Vordergrund, welche die mechanischen Eigenschaften des Muskels mit den mechanischen Eigenschaften des Myosins bzw. Aktomyosins erklärt.

Wir stellten uns die Frage, in welchem Masse die bekannte Längs- bzw. Querteilung des *Muskels* bis zu mikroskopischen, ja selbst submikroskopischen Einheiten die mechanischen Eigenschaften der Muskel-Substanz als eines Stoffes mit homogener Struktur verändert. Als experimentelle Aufgabe wollten wir untersuchen, auf welche Weise sich der Elastizitätsmodul des Myosinfadens mit dem des Fadenquerschnittes verändert.

Aus etwa 2%iger A- oder B-Myosinlösung wurden Fäden mit verschiedenem Querschnitt bereitet. Wenn der Querschnitt um 1–2 Größenordnungen kleiner war, ergab sich ein cca. 2mal grösserer Elastizitätsmodul. Obwohl unsere Ergebnisse endgültige quantitative Folgerungen noch keineswegs zulassen, deuten sie doch darauf hin, dass die gemessene Elastizität des ganzen Muskels geringer ist als der Wert, der auf Grund der Angaben obiger Modellmes-

sungen zu erwarten wäre. Dies wiederum wirft von einer neuen Seite die Frage auf, ob die durch die Fibrille verlaufende Protofibrille in ihrer ganzen Länge einheitlich ist oder ob sie in der isotropen Schicht z. B. tatsächlich nur aus Aktin besteht; in der anisotropen Schicht trägt das Myosin durch seine dicke Lagerung nicht in vollem Masse zur Sicherung der Festigkeit bei.

J. SZABOLCS

INSTITUT FÜR BIOPHYSIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Die Temperaturabhängigkeit des ATP—ADP-Abbaues im Froschmuskel**

Der Teichfroschmuskel funktioniert bekanntlich auch in einer Umgebung von 0° C kräftig, und wenn auch die Kontraktionsgeschwindigkeit etwas geringer ist, liegt sie doch innerhalb von cca. 1 Sekunde. Wenn wir daher die sehr verbreitete Ansicht über die erste P-Spaltung des ATP für die Tätigkeit des Froschmuskels als gültig anerkennen wollen, so ergibt sich die Frage, auf welche Weise die ATP—ADP-Funktion im Froschmuskel von der Temperatur abhängt.

Unsere Versuche nahmen wir mit Myosin A und Myosin B nach der auch im *Straub'schen* Institut benutzten Methode vor; ferner bereiteten wir aus Froschmuskel einen Presssaft und führten die beabsichtigten Versuche auch damit aus. Nach den Ergebnissen der drei Versuchsgruppen ist der ATP—ADP-Abbau bei 0° C sehr unbedeutend. Dies beweist die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen und Diskussionen.

L. MIKLÓS

INSTITUT FÜR BIOPHYSIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Parallelität zwischen Aktionsstrom und Volumenverminderung des Muskels**

Mit der piezo-elektrischen Registrieremethode, welche eine gleichzeitige kathodenszillographische Registrierung des Aktionsstromes und der Volumenverminderung ermöglicht, nahmen wir weitere Untersuchungen vor.

1. Wir untersuchten den zeitlichen Ablauf der beiden Prozesse bei verschiedenen Temperaturen (von 4° C—26° C). Methodisch lösten wir die Aufgabe nicht mit einem Thermostaten, sondern derart, dass wir den Volumemesser mit einem Chloräthylstrahl abkühlten und die Temperatur mit einem Thermoelement feststellten. Die an Nerv-Muskelpräparaten von *Gastrocnemien* und *Semimembranosen* ausgeführten Versuche zeigten, dass diese beiden schnellen Prozesse im frühen Stadium der Muskeltätigkeit bei verschiedenen Temperaturen ungefähr denselben zeitlichen Ablauf aufweisen.

2. Ferner untersuchten wir, welcher Reizfrequenz die beiden obigen Phänomene bei niedrigerer Temperatur (10° C) zu folgen vermögen. Wir fanden,

dass bei niedrigerer Temperatur die Volumenverminderung lediglich geringeren Frequenzen zu folgen imstande ist als der Aktionsstrom.

Diese Ergebnisse erweitern unsere Kenntnisse über die Vorbereitungsphase der Muskeltätigkeit, welche wir mit der Methode der Volumenmessung gewonnen haben und die — zu einem gewissen Teil — auf Ionenprozesse hinweisen.

J. ERNST

INSTITUT FÜR BIOPHYSIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Umfassungsreflex und Kristallisierung**

Auf Grund der Analogie der Erscheinungen, welche der dauerhaft gespannte Muskel und der gespannte-gedehnte Kautschuk aufweisen, warfen wir die Arbeitshypothese der Muskelkristallisation auf. Die weitere Ausarbeitung des Themas mündete in die Frage der Kontraktur ohne Aktionsstrom, da ja die Kristallisierung die Spannung aufrechterhält, aber wahrscheinlich nicht mit Aktionsstrom verknüpft ist.

Wir untersuchten den Umfassungsreflex des Frosches, neben dessen ständiger mechanischer Leistung die mit dem Vorhandensein des Aktionsstromes verbundene ausgedehnte Debatte bekannt ist. In Verbindung hiermit hatten wir uns obige Frage gestellt.

Die mechanischen Veränderungen der Umfassungsintensität wandelten wir in elektrische Veränderungen um und registrierten sie mit einem Strahl eines Zweistrahlen-Kathodenszillographen; zu gleicher Zeit registrierten wir mit dem anderen Strahl des Szillographen nach Verstärkung den aus dem Vorderarm des männlichen Frosches ableitbaren Aktionsstrom.

Aktionsstrom vermochten wir während der Umfassung in keinem Falle zu beobachten (es sei denn, dass wir das männliche Tier elektrisch reizten oder dieses aus anderen Ursachen sichtbare Bewegungen ausführte); dieses Ergebnis steht mit der Annahme im Einklang, dass im Muskeltonus des Umfassungsreflexes der Myosin-Kristallisierung eine Rolle zufallen kann.

J. TIGYI

INSTITUT FÜR BIOPHYSIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Wärmeeffekt der isotonischen und isometrischen Kontraktion**

Zum Verständnis der Muskelfunktion ist die Kenntnis der Muskelenergetik und innerhalb derselben die der Wärmeerzeugung des Muskels unerlässlich.

Die über die Wärmeerzeugung des Muskels im letzten Halbjahrhundert mitgeteilten Angaben enthalten zahlreiche Widersprüche; die Methodik der Messungen beeinflusst scheinbar die erzielten Resultate in hohem Masse. Aus diesem Grunde sind wir zum kalorimetrischen Verfahren übergegangen, das diese methodischen Unsicherheiten vermeidet.

Im Vortrag werden die wichtigsten Einzelheiten der ausgearbeiteten kalorimetrischen Methode bekanntgegeben. Die Empfindlichkeit der Methode entspricht 0,001 cal/mm/m Galvanometer-Abweichung.

Als erstes Problem der Fragenreihe untersuchten wir, ob die Wärmeerzeugung der isometrischen oder der isotonischen Kontraktion grösser sei, da nach den letzten *Hillschen* Ergebnissen der sich verkürzende, also isotonisch funktionierende Muskel mehr Wärme erzeugt, obwohl nach den Angaben von *Ernst* und *Feng* allein schon die Spannung des Muskels mit einer gewissen Zunahme des Stoffwechsels bzw. der Wärmeerzeugung verknüpft ist. Nach den Ergebnissen der am Gastrocnemius des Frosches vorgenommenen experimentellen Untersuchungen ist die Wärmeerzeugung der isometrischen Kontraktion etwa um 1/3 grösser als die der isotonischen.

M. BAUMANN, T. BLICKLE, F. GUBA

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE ABTEILUNG DES INSTITUTS FÜR INSTRUMENTEN- UND MESSTECHNIK  
DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

### Beiträge zur Frage der Polymerisation des Aktins

Um den Mechanismus der Umwandlung von Aktin G zu Aktin F zu untersuchen, wurden ausser mit den gewohnten Alkali- und Alkalierdmetallionen auch mit mehreren anderen Metallen (Cd, Cu, Zn, Fe, Co, Ni) Versuche ausgeführt. Diese Untersuchungen erfolgten mit Hilfe von Viskositätsmessungen, Nephelometrie und des Elektronenmikroskopes.

Die untersuchten Metalle fallen — mit Ausnahme von Fe, Co und Ni — das Aktin aus. Co und Ni führen im Falle eines gewissen minimalen Molverhältnisses (5 : 1) von Co/Aktin eine Reaktion des Aktins herbei. Als Folge dieser Reaktion nehmen die Turbidität und Viskosität des Systems zu, im Elektronenmikroskop lassen sich Geflechte erkennen, doch tritt keine Ausfällung ein.

Das mit Co erhaltene viskose Polymer bindet, ähnlich wie das Aktin F, das Myosin. Das so entstandene hochviskose Polymer verliert bei Einwirkung von ATP bzw. Pyrophosphat seine Viskosität.

Die mit Aktin ausgeführten quantitativen Reaktionen führen zu anomalen Ergebnissen, wenn man das Trockenmuskelpulver verschieden lang mit dest. Wasser extrahiert. Die durchgeführten Reaktionen waren :

1. Messung der infolge der Einwirkung von Salzen eintretenden Viskosität ;
2. Messung der polarographischen, katalytischen Doppelwelle ;
3. Messung der infolge der Einwirkung von Co-Ionen eintretenden Polymerisation. (Verschiebung von  $n$ -Max., der doppelten Wellenhöhe und des Verhältnisses Co/Aktin). Diese Erscheinungen können nur so gedeutet werden,



dass man die störende Wirkung einer sich gleichzeitig mit dem Aktin auslösenden anderen Substanz zuschreibt.

Es gelang nun, diese Substanz durch fraktionierte Extraktion zu gewinnen, wobei sie sich als ein Protein erwies. Dagegen konnte nicht der Nachweis erbracht werden, dass dieses Protein mit Tropomyosin, Myosin oder dessen denaturierter Form identisch sei, woran zuerst gedacht wurde. Das neue Eiweiss polymerisiert sich nicht bei Zugabe von Aktin gewöhnlich polymerisierenden Salzen. Es gibt mit KJ ein viskoses Gel, reagiert nicht mit Myosin, und die polarographische, katalytische Doppelwelle seiner Verdünnungsreihe zeigt eine Maximumkurve. Es ist Biuret-positiv und wird von Trichloressigsäure ausgefällt. Seine Aminosäurezusammensetzung zeigt eine gute Übereinstimmung mit der des Aktins, während sich seine Peptone von denen des Aktins unterscheiden (Papierchromatographie). Es gibt mit dem Aktin wahrscheinlich ein Kopolymer. Als Ergebnis der ausgeführten Versuche darf also festgestellt werden, dass

1. die F-Form nicht das einzige mögliche Polymer des Aktins ist ;
2. aus dem Trockenmuskelpulver zusammen mit dem Aktin ein von diesem verschiedenes, in seinen Eigenschaften gut definierbares Protein extrahiert werden kann.

GY. HARSÁNYI, M. BÁRÁNY, J. SPIRÓ

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Die Bindung der Alkalierdmetallionen durch Aktin

Die Rolle der Alkalierdmetallionen in der Polymerisation des Aktins, ihre Bedeutung bei der Bildung von Aktomyosin und bei der Reinigung des Aktins (*Bárány, Bíró, Molnár, Straub*) lassen es notwendig erscheinen, die Komplexbildung des Aktins mit Kalzium- und Magnesiumionen sowie ihre quantitativen Verhältnisse und Bedingungen näher zu untersuchen.

Das mit unseren modifizierten Methoden gewonnene Aktin wurde durch isoelektrische Umfällung und dann mittels Ultrazentrifuge gereinigt. Die Kationenbildungsfähigkeit des so hergestellten Eiweisses wurde mit der Methode der Kompensationsdialyse untersucht.

Die Kationenbindungsfähigkeit wurde hierbei durch die Affinitätskonstante der ersten Bindungsstelle charakterisiert, die durch Extrapolation aus den Bindungskurven bestimmt wurde. Die Affinität des Aktins gegenüber den Ca- und Mg-Ionen ist gross. Ein Vergleich der so festgestellten Bindungsfähigkeit von  $\text{Ca}^{++}$  mit Literaturangaben ergab, dass sie mit der des Kaseins übereinstimmt, etwa das Dreifache des Serumalbumins, etwa das Fünffache des Eialbumins, des Lysozyms und des Serumglobulins beträgt und ungefähr andert-halbmal geringer ist als die des Pepsins. Ein Unterschied zwischen  $\text{Ca}^{++}$  und  $\text{Mg}^{++}$  in bezug auf die Bindungsfähigkeit konnte nicht festgestellt werden.

Bei der Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Aktin und Mg-Ionen wurde bereits in einer früheren Mitteilung der Verfasser nachgewiesen, dass SH-, SS- und Aminogruppen keine Rolle in der Komplexbildung spielen. Zur Klärung der Natur der Bindung wurde deshalb im weiteren die Wasserstoffionenkonzentration vom isoelektrischen Punkt bis zu einem pH-Wert von 8,1 geändert und hierbei festgestellt, dass die Bindungsfähigkeit stark von der Wasserstoffionenkonzentration abhängt. Während nämlich die Bindung am isoelektrischen Punkt kaum nachgewiesen werden kann, wird sie mit der Erhöhung des pH-Wertes — d. h. mit der Zunahme der negativen Nettoladung des Eiweisses — stärker. Mit anderen Worten: die elektrostatische Anziehungskraft der dissoziierten Karboxylgruppen spielt in der Komplexbindung die entscheidende Rolle.

Unter physiologischen Verhältnissen muss man aber mit der gleichzeitigen Anwesenheit von  $K^+$  und  $Na^+$  im Muskel rechnen sowie auch mit dem Umstand, dass Aktin zusammen mit Myosin bzw. in der Form von Aktomyosin anwesend ist. Die Untersuchungen wurden also aus diesem Grunde auf Experimente in Gegenwart von einwertigen Kationen (pH: 7,4,  $\mu = 0,17$ ) sowie auf Myosin bzw. natürliches Aktomyosin ausgedehnt. Bei der gleichzeitigen Anwesenheit von einwertigen Kationen konnte ein Sinken der Bindungsfähigkeit festgestellt werden. Die Bindungsfähigkeit des natürlichen Aktomyosins liegt etwa in der Mitte zwischen Aktin und Myosin. Die erhaltenen Angaben scheinen jene allereinfachste Annahme zu unterstützen, dass sich die Bindungsfähigkeit von Aktin und Myosin nicht ändert, wenn sich diese beiden Eiweisse zu Aktomyosin vereinen.

M. BÁRÁNY, GY. HARSÁNYI, J. SPIRÓ, E. HOÓS

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Die Wechselwirkung zwischen den Struktureiweissen der Gewebe und dem Kalziumion

Zum Verständnis der biochemischen Bedeutung der physiologischen Alkalierdmetalle wurde die  $Ca^{++}$  und  $Mg^{++}$ -Bindungsfähigkeit gewisser Gewebefractionen — Gehirn, Hoden, Muskel, Leber, Lunge und Niere — untersucht.

Frisch entnommene Organe wurden mit flüssiger Luft pulverisiert, in Kalziumchloridlösungen von verschiedener Konzentration suspendiert und ins Gleichgewicht gebracht. Der pH-Wert der Homogenate schwankte zwischen 7,2 und 7,4. Die Salzzusammensetzung der Medien wurde durch Zugabe von NaCl so verändert, dass die Ionenstärke konstant blieb: sie lag bei 0,17 bzw. bei einem Wert, der der physiologischen Ionenstärke entsprach. Zu 1 g feuchtem Gewebe wurden 3—5 Volumteile Salzlösung hinzugefügt. Die sich im suspendie-

renden Salzmilieu nicht lösenden Struktureiweisse wurden durch Zentrifugieren abgesondert, wonach die Kationenbindung aus der Konzentrationsdifferenz zwischen Homogenat und der überstehenden Flüssigkeit ausgerechnet und auf 100 000 g des ausgefällten Eiweisses bezogen wurde. Die Bindung der ausgelösten Eiweissfraktionen wurde mit der Methode der Kompensationsdialyse gemessen. Es konnte experimentell nachgewiesen werden, dass unter den angewandten Umständen der *Donnan*-Effekt vernachlässigbar ist.

Die Eiweisse der Strukturelemente von Gehirn-, Hoden-, Muskel-, Leber-, Lungen- und Nierengewebe binden von den physiologischen Alkalierdmetallen  $\text{Ca}^{++}$  stärker als  $\text{Mg}^{++}$ .

Eingehendere Untersuchungen wurden mit dem Muskelgewebe durchgeführt, bei dem bekanntlich der Hauptteil der unlöslichen Fraktion — bei einer Ionenstärke von 0,17 — vom kontraktilen Eiweiss des Muskels gebildet wird. Hierbei stellte es sich heraus, dass die Bindungsfähigkeit der löslichen Myogeneiweisse verhältnismässig gering ist und dass nur die unlöslichen Eiweisse des Muskels  $\text{Ca}^{++}$  binden.

Die  $\text{Ca}^{++}$ -Bindung der Muskelstruktur weist bei einem pH-Wert von 7,2—6,0 eine starke Senkung auf, was in der Muskeltätigkeit von Bedeutung sein dürfte.

T. ERDŐS

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Die Wirkung der Ionen auf die Ladung des Myosins (und einiger anderer Eiweisse)

Es wurde festgestellt, dass der isoelektrische Punkt des in  $\text{CaCl}_2$  gelösten Myosins bei 9,5 liegt, im Gegensatz zum isoelektrischen Punkt des in  $\text{KCl}$  gelösten Myosins, der sich bei pH 5,4 befindet. Die Ladung des in einem Gemisch von  $\text{KCl}$  und  $\text{CaCl}_2$  gelösten Myosins hängt bei einem pH-Wert 8 vom Verhältnis der beiden Salze ab. Wenn bei gleicher Ionenstärke die  $\text{KCl}$ -Konzentration höher ist, dann ist die Ladung negativ, während sie bei einer höheren  $\text{CaCl}_2$ -Konzentration positiv wird.

Auch die Anionen beeinflussen die Ladungs- und Fällungsverhältnisse des Myosins. Unter den diesbezüglichen Beobachtungen ist am wichtigsten, dass  $\text{MgSO}_5$  und  $\text{MgCl}_2$  eine gegensätzliche Wirkung auf die Ladung des Myosins ausüben. Das Myosin weist in einer  $\text{MgSO}_4$ -Lösung zwei Ausfällungszonen auf.

Die Ladung des Meromyosins L ist in  $\text{CaCl}_2$  bei pH 8,2 positiv, während die Ladung des Meromyosins H und des Protomyosins negativ ist.  $\text{CaCl}_2$  und  $\text{MgCl}_2$  verschieben auch den isoelektrischen Punkt des Aktins, u. zw. wahrscheinlich auf pH 7,8.

Es wurden auch zahlreiche andere Eiweiße untersucht, doch zeigten sie nicht die beim Myosin und zum Teil auch beim Aktin vorkommende, oben beschriebene starke Verschiebung des isoelektrischen Punktes.

Die Ladungsverhältnisse des Myosins hängen also vom Verhältnis zwischen den von ihm gebundenen und in seiner Umgebung befindlichen sämtlichen Ionen ab. Jede anlässlich von physiologischen Zustandsveränderungen eintretende Verschiebung im Verhältnis dieser Ionen ist imstande, eine qualitative, aber zumindest quantitative Veränderung der Ladung dieser Eiweiße hervorzurufen. Diese Ladungsveränderung hat dann unbedingt eine Änderung der Eigenschaften des Myosins (z. B. seiner Form) zur Folge. Doch ist auch die Vorstellung nicht völlig von der Hand zu weisen, dass in gewissen physiologischen Zuständen ein wie hier beschriebenes spezifisches Verhältnis (Gleichgewicht) der Ionen besteht, bei dem die Nettoladung des Myosins Null beträgt. Die geringste Störung dieses Ionengleichgewichtes (durch Bindung oder Freisetzung von Ionen) vermag dann eine qualitative Differenz in der Ladung hervorzurufen.

GY. FEUER

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

## **Die Wirkung der Veränderung des Muskeltonus auf den Kreatinphosphat- und Adenosintriphosphatgehalt**

Im Laufe der Untersuchung der Muskeltätigkeit wurde festgestellt, dass die Veränderung des Muskeltonus zu einer Veränderung der im Muskel befindlichen ATP- und KrP-Menge führt.

Wenn die Tension des Froschmuskels nach Durchschneiden des Nerven oder nach Einführung von Novocain abnimmt, so erhöht sich gleichzeitig damit die KrP-Menge, während sich der ATP-Gehalt vermindert.

Wird die Tension des Muskels durch Belastung mit Gewichten erhöht, so führt dies zu einer Abnahme des KrP- und zu einer Zunahme des ATP-Gehaltes.

Bei der Untersuchung der ATP und KrP umwandelnden Fermentsysteme des Muskels konnte kein wesentlicher Unterschied in der Adenosintriphosphatase-Aktivität der auf verschiedene Weise vorbehandelten Muskeln festgestellt werden, dagegen verschob sich das  $\text{ATP} + \text{Kr} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{KrP}$ -Gleichgewicht im Homogenat von Muskeln mit durchschnittlichen Nerven oder infolge der Wirkung der Behandlung mit Novocain in die Richtung der Bildung von KrP.

Diese Angaben zeigen, dass die Veränderung der Muskelspannung eng mit der Aktivität der Kreatinphosphoferase zusammenhängt.

N. A. BIRÓ, B. NAGY

INSTITUT FÜR ZOOLOGISCHE BIOCHEMIE DER EÖTVÖS LÓRÁND-UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Untersuchung der gebundenen Adeninnukleotide der Muskelzellen

Beide funktionellen Struktureiweisskörper des Muskels, Aktin und Myosin, stehen in enger Wechselwirkung mit dem die Energiequelle der Muskelarbeit vertretenden ATP. Es wäre unseres Erachtens äusserst wichtig, weitere Angaben über die Bedeutung des an Aktin gebundenen ATP (bzw. ADP) zu gewinnen. Es ist nämlich völlig unaufgeklärt, welche Rolle dem an das Aktin gebundenen Adenosin-Polyphosphat im kolloiden und enzymatischen Verhalten des Aktomyosins zukommt. Um diese Fragen zu klären, setzten wir in drei Richtungen Experimente in Gang:

1. Direkte Versuche zur Untersuchung des Phosphorylationszustandes der an das Aktin des Muskels gebundenen Nukleotide im Laufe der Muskelkontraktion.

2. Untersuchung der an Eiweiss gebundenen Nukleotide von phylogenetisch und physiologisch verschiedenen Muskeln.

3. Beobachtung der quantitativen Veränderung der strukturgebundenen Nukleotide im Laufe der Muskelatrophie.

Die direkten funktionellen Untersuchungen beginnen nach längerem methodischen Experimentieren erst jetzt.

In den beiden letzteren Fragen war unsere Versuchsmethode in den Hauptzügen die folgende:

Homogenisiertes Muskelgewebe wurde mehrmals in 0,08 *M* Boratpuffer von pH 7,1 gewaschen, so dass die wiederholten Waschungen auf Muskelgewicht berechnet einer 600—1000fachen Verdünnung entsprachen. Die dann aus dem Muskelrest mit Trichloressigsäure extrahierbaren Nukleotide werden als gebundene Nukleotide betrachtet. In einzelnen Fällen bestimmten wir die an Eiweiss gebundenen Nukleotide aus demselben Homogenat auch so, dass wir das Homogenat 24 Stunden lang gegen fliessendes Leitungswasser dialysierten, um entscheiden zu können, ob die nach dem Waschen zurückbleibenden Nukleotide sämtliche an Eiweiss gebundenen Nukleotide des Muskelgewebes ergeben.

Die Nukleotidenbestimmung geschah in Form von »in 10 Minuten hydrolysierbarem P«.

Die Ergebnisse wurden ausser dem Gewicht des frischen Gewebes auch auf den Aktomyosin Gehalt des Muskels bezogen. Laut unseren Untersuchungen enthält jeder quergestreifte [Kaninchen, Frosch, Fluss-Krebs, Insekt] und jeder glatte Muskel [Hühner-Magen, Uterus (Mensch und Kaninchen), Muschel, Regenwurm] eine bedeutende Menge von gebundenen Nukleotiden. Auf Aktomyosin bezogen entfällt die Nukleotidenmenge im Falle der verschiedensten Muskeln in eine gewisse Grössenordnung, nämlich 80—180  $\mu\text{g}$  P/g Aktomyosin.

Unserer Meinung nach beweisen diese Ergebnisse klar, dass die Anwesenheit der an Struktureiweisskörper gebundenen Adeninnukleotide eine grundlegende Eigentümlichkeit der Muskelzelle ist.

In anderen noch nicht völlig abgeschlossenen Versuchsserien untersuchten wir den Gastrocnemius von denervierten Kaninchen in verschiedenen Perioden der Atrophie. Laut unseren Untersuchungen wächst 10—13 Tage lang die auf Aktomyosin bezogene Nukleotidenmenge, und zwar praktisch mit der Verminderung der Aktomyosinmenge proportionell. Die einzige einfache Erklärung wäre diejenige, dass in dieser Periode die Nukleotidenmenge in der Muskelzelle unverändert bleibt und nur die Menge der Struktureiweisskörper sich vermindert. Bei 28tägiger Atrophie, obzwar sich die Gesamtmenge des Aktomyosins weiter vermindert, sinkt die auf 1 g Aktomyosin entfallende Nukleotidenmenge auf das normale Niveau, bei 41tägiger sinkt sie wesentlich tiefer. Das ist nur in der Weise erklärbar, dass hier der gebundene Nukleotidgehalt der Zellen abgebaut wird.

Dieser zeitliche Ablauf der Veränderung der gebundenen Nukleotide entspricht völlig dem, was *Fischers* Versuche über das Verhalten von Aktin während Atrophie zeigen, vorausgesetzt, dass sämtliche gebundenen Nukleotide der Muskelzelle an Aktin gebunden sind.

E. VARGA, E. KISS, T. KÖNIG, L. HEGEDÜS, T. ENYEDI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN UND BIOCHEMISCHES  
INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### **Trennung der Adenosintriphosphatase- und Cholinesterase-Aktivität des Myosins durch Trypsin-Verdauung**

Die Herstellung der Meromyosine und die Trypsin-Verdauung geschah im wesentlichen nach der Methode von *Mihályi* und *Szent-Györgyi*, die Messung der Cholinesterase-Aktivität laut *Hestrin*. — Die Cholinesterase-Aktivität des zum Ausgangsmaterial dienenden Weber-Myosins ändert sich auf die Wirkung einer kurzdauernden (12 Minuten) Trypsin-Verdauung nicht. Das über Adenosintriphosphatase-Aktivität und Aktinbindungsvermögen verfügende H-Meromyosin besitzt keine Cholinesterase-Aktivität. Die azetylcholinabbauende Fähigkeit von L-Meromyosin stimmt hingegen mit dem des Myosins überein. Die Ergebnisse bestätigen einerseits die frühere Voraussetzung der Verfasser bezüglich der Trennbarkeit der Adenosintriphosphatase- und Cholinesterase-Aktivität des Myosins; sie lassen andererseits darauf folgern, dass die Cholinesterase-Aktivität des Myosins an jenen Teil des Moleküls gebunden ist, der laut Voraussetzungen der Literatur den kontraktile Teil des Myosinmoleküls darstellt.

T. DEUTSCH, E. T. SZÖRÉNYI

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

## Die Wirkung entfernter Hybridisation auf die chemische Struktur des Gliadins

1. Die N-endständige Aminosäure der Weizengliadine ist Phenylalanin. Unter den Gliadinen der Weizenarten *Triticum durum* und *Triticum vulgare* lässt sich hinsichtlich der N-endständigen Aminosäure ein quantitativer Unterschied nachweisen. Im ersteren können eine, im letzteren zwei Phenylalaninendgruppen bestimmt werden. Das Gliadin von *Tr. turgidum* weist 0,5 Phenylalaninendgruppen auf.

2. Die Roggengliadine enthalten ausser einer Phenylalaninendgruppe auch eine Glutaminsäureendgruppe. Die Gliadine näher verwandter Arten (*Tr. durum*, *vulgare* und *turgidum*) unterscheiden sich also höchstens quantitativ, die von entfernteren Arten (Weizen und Roggen) qualitativ hinsichtlich der N-endständigen Aminosäuren.

3. Das Gliadin des im Forschungsinstitut für Pflanzenbau in Martonvásár von Kiss durch Kreuzung von Weizen (*Tr. turgidum*) und Roggen (*Secale cereale*) hergestellten Triticale Martonvásár Nr. 1 weist am N-Ende keine Aminosäure auf. Die Ergebnisse von Vorversuchen weisen darauf hin, dass das Gliadin von Triticale ebenfalls keine C-endständige Aminosäure besitzt. Dies deutet darauf hin, dass bei der Hybridisation entfernter Arten sprunghaft eine neue Eigenschaft in der chemischen Struktur des Gliadins auftritt: die Amino- (und Karboxyl-) Endgruppen verschwinden.

4. Alle diese Angaben sind mit der formalen Genetik unvereinbar, desto besser stehen sie dagegen mit der Mitschurinschen Auffassung der Biologie in Einklang, laut der durch Hybridisation entfernter Arten qualitativ Neues hervorgebracht werden kann.

P. ELÓDI, E. T. SZÖRÉNYI

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

## Vergleichende Untersuchung der Eigenschaften von kristallinen Phosphoglyzerinaldehyd-Dehydrogenasen

1. Szörényi und Dwornikowa stellten im Jahre 1950 aus mit Ammoniumsulfat bis 0,7 gesättigtem Filtrat von Kaninchenmuskelextrakt eine kristalline Eiweissfraktion her, die von ihnen F 0,7 genannt wurde. Es wurde nun festgestellt, dass dieses kristalline Eiweiss mit D-Glyzerinaldehyd-3-Phosphatdehydrogenase identisch ist.

2. Dieselbe kristalline Fraktion wurde auch aus Schweine- und Rindermuskeln hergestellt. Die Aktivität des Fermentes nimmt nach fünfmaliger Umkristallisierung praktisch nicht mehr zu.

3. Die Herstellungsweise der kristallinen Fraktion ist weit einfacher als die von *Cori* und Mitarbeitern ausgearbeitete Methode. Das neue Verfahren weicht insofern vom früheren ab, als jeder Schritt in einem schwach sauren Medium (pH 5,9–6,3) durchgeführt wird, während nach den erwähnten Verfassern die Herstellung nur bei einem alkalischen pH-Wert (7,5–8,3) erfolgen kann.

4. Es wurde festgestellt, dass die mit den zwei verschiedenen Methoden isolierten Fermente nur in der Kristallform einen Unterschied aufweisen, während sie in allen übrigen Eigenschaften vollständig identisch sind.

a) Die Aktivität und die Übertragungszahl der aus den drei verschiedenen Tieren isolierten Fermente sind sowohl im Vergleich zueinander als auch im Vergleich mit jenen des nach der *Corischen* Methode isolierten Fermentes nahezu gleich.

b) Die aus den Muskeln aller drei Tiere isolierte kristalline F 0,7-Fraktion enthält eine gleiche Menge (2 M/M Eiweiss) an Eiweiss gebundene Diphosphopyridinnukleotide.

c) Die N-endständige Aminosäure aller drei kristallinen Eiweisse ist Valin.

Die aus den Muskeln verschiedener Tiere leicht gewinnbare und umkristallisierbare Eiweissfraktion stellt ein gutes Untersuchungsobjekt zur Erforschung des Zusammenhanges zwischen der Struktur und der Artspezifität homogener Eiweisse dar.

A. PUSZTAI

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

## Papierchromatographische Untersuchung der Vitamin B<sub>6</sub>-Gruppe und einiger ihrer Derivate

1. Es wurde eine Methode zur papierchromatographischen Untersuchung der Vitamin B<sub>6</sub>-Gruppe und einiger ihrer Derivate ausgearbeitet.

2. Durch Anwendung eines Lösungsmittelgemisches von Athyazetat, Pyridin und Wasser im Verhältnis 2:1:2 konnten Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin, 4-Pyridoxinsäure, Pyridoxinphosphat und Pyridoxalphosphat in einem einzigen System untersucht werden.

3. Die Indikation der einzelnen Flecke wurde unter einer analytischen Quarzlampe durchgeführt, da diese Verbindungen in ultraviolettem Licht lebhaft fluoreszieren. Um zu entscheiden, ob die fluoreszierenden Flecke organisch gebundenes Phosphor enthalten, wurde die modifizierte *Hanes-Isherwoodsche* Methode angewandt.



M. WOLLEMAN, GY. FEUER

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

## **Entstehung und Umwandlung von aktivem Azetat in Gehirnextrakten**

Die Entstehung von aktivem Azetat (Azetyl-CoA) wurde mit zwei Ferment-systemen in mit Azeton getrockneten Rinderhirnextrakten untersucht. Das eine System bestand aus ATP, CoA und Azetat, während im zweiten System an Stelle des Azetats Zitrat verwendet wurde.

Bei beiden Prozessen war das als Zwischenprodukt angenommene und halbsynthetisch hergestellte Phosphoryl-CoA (P-CoA) imstande, ATP und CoA zu ersetzen.

Aus P-CoA synthetisiert sich Azetyl-CoA nicht nur in Gegenwart von Azetat, sondern auch in der Gegenwart von Zitrat.

Aus P-CoA entsteht in Gegenwart von ADP auf reversible Weise ATP bzw. bei Zugabe von ADP und  $Kr$  das  $KrP$ , u. zw. infolge der Wirkung der Fermente des gereinigten Hirnextraktes bzw. des gereinigten Gehirnextraktes und der Kreatinphosphoferase.

Die azetat- und zitrataktivierenden Systeme wurden voneinander getrennt und die Fermente gereinigt. Das letztere Ferment ist im ursprünglichen Gehirn-extrakt aktiver als das azetataktivierende System.

M. SZÉKELY

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **Die Rolle der Mitochondriumstruktur im Verbrauch des Coenzym A**

Die durchgeführten Untersuchungen richteten sich auf die Klärung der Übertragungs- und hydrolytischen Reaktionen von Coenzym A (CoA) und Azetyl-CoA bei Mitochondrien. Hierbei wurden einerseits ihre Rolle in der Wechselwirkung zwischen den Mitochondrien und den gelösten Enzymsystemen und andererseits die bei Schädigung der Struktur der Mitochondrien auftretenden Veränderungen registriert. Die Versuche wurden mit aus Rattenleber isolierten Mitochondrien ausgeführt.

1. Es wurde untersucht, ob das an die Mitochondrien gebundene CoA nur von den innerhalb der Mitochondrien befindlichen Oxydationsenzymen verbraucht werden kann oder ob es auch für die gelösten Enzyme des Zytoplasmas benutzbar ist, wie z. B. für das die Transazetylierung verrichtende Enzymsystem. Es konnte festgestellt werden, dass das an die nativen Mitochondrien gebundene CoA auch für das von aussen zugegebene transazetylierende Enzym vollständig verwendbar ist. Da sich das CoA unter solchen Verhältnissen nur in geringem

Ausmass aus den Mitochondrien auslöst, darf angenommen werden, dass es an die Oberfläche des Mitochondriums gebunden ist, so dass es sowohl von den inneren (oxydierenden) als auch von den äusseren (transazetylierenden) Enzymen benutzt werden kann.

Diese beiden Verwendungen des CoA bzw. des aus diesem entstandenen Azetyl-CoA können auch gleichzeitig erfolgen, wodurch weitere Möglichkeiten für Wechselwirkungen zwischen den strukturgebundenen und den gelösten Enzymsystemen gegeben sind.

2. Es wurde ferner die für den Stoffwechsel schädliche, hydrolytische Zersetzung des Azetyl-CoA untersucht. Hierbei wurde nachgewiesen, dass das die Hydrolyse bewirkende Enzym in jeder Zellenfraktion vorhanden ist, wobei sich sein grösster Teil in gelöstem Zustand in der überstehenden Flüssigkeit befindet, während ungefähr 10% seiner Gesamtaktivität stabil an die Mitochondrien gebunden ist. Die mitochondriale Deazylaseaktivität hängt in charakteristischer Weise von den strukturellen Verhältnissen ab. So führen Einwirkungen, die die Mitochondrienstruktur stark schädigen (z. B. Hypotonie, Gefrieren usw.), zu einer bedeutenden Erhöhung der Enzymaktivität. Die gelöste Deazylase zeigt auf solche Einwirkungen keine Aktivitätsveränderung. Die aktivierende Wirkung gelangt also durch die Schädigung der Struktur zur Geltung. Für ihren Mechanismus konnte festgestellt werden, dass die gebundene Deazylase gleichzeitig mit der Aktivierung zum Teil in Lösung übergeht.

Da die Schädigung der Struktur auch auf die mitochondriale ATPase und einige andere hydrolytische Enzyme eine aktivierende Wirkung ausübt, kann mit der Möglichkeit gerechnet werden, dass es gerade eine der Folgen der strukturellen Anordnung der Mitochondrien ist, dass sie die hydrolytische Reaktionsgeschwindigkeit auf ein äusserst niedriges Niveau reduziert und dadurch im Stoffwechsel den ungestörten Verlauf der in erster Linie wichtigen Übertragungsreaktionen gewährleistet. Bei Schädigung der Struktur verstärken sich die hydrolytischen Prozesse, wobei die so erfolgende Verhinderung der Übertragung des Azetats usw. der Koordination der Prozesse ein Ende setzt.

É. OLÁH, A. SZÖÖR, B. TANKÓ

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### **Herstellung von Nukleinsäuren aus normalen und karzinomatösen Geweben**

In früheren Untersuchungen in unserem Institut wurde in Ratten eine Verminderung des auf Trockengewicht berechneten Desoxyribonukleinsäuregehaltes von isolierten Zellkernen in Hepatomen gefunden. Die auf den Nukleinsäuregehalt je eines Zellkernes erweiterten Versuche ergaben auch bei einzelnen Zellkernen niedrigere Werte. Da anzunehmen war, dass die quantitativen

Unterschiede auf qualitativen, strukturellen Unterschieden beruhen, gingen wir zu präparativen Studien über.

Die technischen Gegebenheiten erforderten, dass wir das Ausgangsmaterial in konservierter, beförderlicher Form aufarbeiten. Die im Budapester Pathophysiologischen Institut gewonnenen, durch Buttergelb hervorgerufenen Rattenlebertumoren sowie die Kontrollen wurden mit Alkohol + Äther zu Trockenpräparaten umgewandelt. In solchen Pulvern bleiben die Nucleinsäuren des frischen Gewebes ohne Verlust erhalten. Obzwar die Zellkerne auch aus diesen Präparaten isolierbar sind, benutzten wir zur Herstellung der Nucleinsäuren das ganze Gewebe, da nicht nur die Ausbeute von Desoxy-, sondern auch von Ribonucleinsäure erzielt werden sollte. Zur Herstellung von zweierlei Nucleinsäurefraktionen aus dem gleichen Material wendeten wir grundsätzlich das übliche Verfahren an, welches auf den Löslichkeitsverhältnissen der entsprechenden Nucleoproteide in verschieden gesättigter NaCl-Lösung beruht (*Mirsky* und *Pollister*). Wir fanden es zweckmässig, die in Lipoid und Säure löslichen P-Verbindungen nicht zu entfernen, sondern die Nucleinsäuren in späteren Phasen von denselben zu befreien. Das Ribonucleoprotein wurde mittels 0,15 M NaCl extrahiert, sodann mittels der Guanidin-Methode von *Volkin* und *Carter* absondert. Wegen seiner Löslichkeitsverhältnisse ist Guanidinnitrat nicht brauchbar, nur Chlorhydrat. Die Absonderung der Nucleinsäure selbst aus Ribonucleoprotein mittels der üblichen Methoden (Aussalzen nach *Hammarsten* oder Behandlung mit Oktylalkohol + Chloroform nach *Sevag*, *Lackman* und *Smolens*) geht nur mit Verlust vor sich. Unsere Versuche sind im Gange, um das im Dounce-Laboratorium für Desoxyribonucleoprotein eingeführte Laurilsulfat-Verfahren auch hier anwenden zu können.

Nach Extraktion des Ribonucleinproteids beim Löslichkeitsminimum des Desoxyribonucleoproteids gewinnen wir aus dem Rest mittels 2 M NaCl -Lösung Desoxyribonucleoprotein selbst. Zur Absonderung der Nucleinsäure ist das Laurilsulfat-Verfahren entsprechender als andere übliche Methoden. Zur Reinigung beider Nucleate wurden die von *Iwakawa* und *Prawdina* vorgeschlagenen Vorgänge mittels Lanthan angewendet.

Die Methoden wenden die Depolymerisation möglichst ausschaltende Vorgänge an, aber vom Gesichtspunkt der Ausbeute müssen sie noch weiterentwickelt werden. Schon während der präparativen Arbeiten konnten Unterschiede in der Aufarbeitung der normalen und karzinomatösen Gewebe beobachtet werden. Diese präparativen Experimente geben Möglichkeit zu vergleichenden Strukturuntersuchungen.

## Die Rolle der Phosphorylase und Phosphoglukomutase in der Mobilisation und Synthese des Glykogens

Es ist bekannt, dass die Phosphorylase in der Mobilisation und Synthese des Glykogens eine bedeutende Rolle spielt. *Sutherland* und *Cori* fanden die glykogenabbauende Aktivität des Leberextraktes abweichend von der Glukose-1-P synthetisierenden. Da sie die Versuche nicht bei dem gleichen pH ausführten, hielten sie die Aktivitäten nicht einmal für vergleichbar.

Im ersten Teil unserer Versuche verglichen wir die glykogenphosphorylierende und synthetisierende Aktivität der Muskelextrakte bei identischen pH-Werten. Die synthetisierende Aktivität wird durch die Menge des aus Glukose-1-P befreiten anorganischen P, die phosphorylierende Aktivität durch die Verminderung des anorganischen P ausgedrückt. Dialysierter Muskelextrakt in Verdünnungen von 1 : 10, 1 : 50 und 1 : 200 synthetisiert bei pH 6,8 durchschnittlich 3—3,5mal mehr, als er phosphoryliert.

In unseren weiteren Experimenten untersuchten wir den Einfluss des pH. Diesen von 6,8 auf 7,5 erhöhend, vermindert sich die synthetische Aktivität beträchtlich, die phosphorylierende Aktivität bleibt unverändert (mit 1 : 100, 1 : 200 verdünnten, undialysierten Extrakten). Dementsprechend ist die Abweichung zwischen der synthetischen und phosphorylierenden Aktivität bei pH 6,8 grösser als bei 7,5.

Die Glykogensynthese ging aus Glukose-6-P viel langsamer vor sich als aus Glukose-1-P. In diesem Falle wird die Geschwindigkeit neben der Phosphorylase-Aktivität nicht nur durch die Phosphoglukomutase-Aktivität, sondern auch durch das Glukose-6-P (95%) Glukose-1-P (5%) Gleichgewicht beeinflusst. Dies soll durch die Tatsache bewiesen sein, dass Zugabe von gereinigter Mutase oder Anwendung von Mutaseaktivatoren auch keine so geschwinde Synthese zur Folge hatte, wie sie durch Glukose-1-P erreicht werden konnte.

Um zu entscheiden, ob die Zunahme der Phosphorylase-Aktivität Glykogenmobilisation auslösen kann, verglichen wir die Geschwindigkeit des Glykogenabbaues mit der Synthese aus Glukose-6-P bei verschiedener Phosphorylase-Aktivität. In diesen Versuchen sicherten wir hohe Mutase-Aktivität in beiden Richtungen. In unseren Versuchen stieg der Glykogenabbau nur in geringerem, (etwa auf das Doppelte), dagegen die Synthese in grösserem Masse (etwa auf das Vierfache), falls wir die Phosphorylase-Aktivität des gebrauchten Muskelextraktes durch Erhöhung der Konzentration oder durch Adenylsäurezugabe steigerten.

Auf Grund der Ergebnisse scheint durch die Steigerung der Konzentration oder Aktivität der Phosphorylase die Glykogenmobilisation *in vivo* nicht erklärbar zu sein.

J. DOMONKOS, I. HUSZÁK, GY. TASS

HIRNFORSCHUNGSINSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## Wirkung von Glukose auf die Brenztraubensäure-Oxydation des Gehirnes

Normale und pathologische Sera von verschiedener  $\text{CO}_2$ -Sättigung hemmen in Gegenwart von Glukose die Brenztraubensäure-Oxydation des Gehirnes. In *Krebs-Henseleitscher* Phosphat-Ringer-Lösung ausgeführte Versuche ergaben das gleiche Resultat. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die aerobe Umwandlung der Brenztraubensäure nicht von Glukose gehemmt wird. Gleichzeitig mit dem Verschwinden der Brenztraubensäure entsteht aus Glukose vom pH abhängig ein Ketonkörper. Parallel mit der Erhöhung des pH-Wertes wächst die Menge des Ketonkörpers, der nur aus Glukose und Mannose entstehen kann, aus anderen Nährmitteln (aus Fruktose, Galaktose usw.) aber nicht. Anaerob bildet er sich nicht. Sein Entstehen wird durch Natriumfluorid und Monojodessigsäure gehemmt, durch Barbiturate nicht. Nur in Geweben, welche aerobe Glykolyse aufweisen, so im Gehirn und im Muskel, ist bei einem alkalischen pH Ketonkörperbildung wahrnehmbar, in der Leber und Niere hingegen nicht. Aus all diesem kann gefolgert werden, dass dieser Ketonkörper während der aeroben Glykolyse sich vom pH abhängig bildet. Der Ketonkörper ist höchstwahrscheinlich ein Phosphatester von hohem Energiegehalt: Phosphobrenztraubensäure. Diese Voraussetzung wird durch die Tatsache unterstützt, dass KCl und  $\text{NH}_3$  in hoher Konzentration wie auch Dinitrophenol, ferner Glutaminsäure die Anhäufung vermindern. Diese Voraussetzungen werden durch die Literaturangaben wesentlich unterstützt (J. B. Sumner — K. Myrbäck: *The Enzymes* Vol. II. Part 1. 147 (1951); H. Lehmann: *Biochem. Z.* 286, 336 (1936); O. Meyerhof: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 45, 377 (1944)), laut welchen die Gleichgewichtskonstante der Reaktion des Phosphobrenztraubensäure-Transphosphorylase-Enzyms vom pH abhängig ist: mit dem Steigen des pH verschiebt sie sich in die Richtung der Phosphobrenztraubensäurebildung. Die Identifizierung des erwähnten Ketonkörpers ist im Gange.

I. RUDAS

INSTITUT FÜR ERNÄHRUNGSWISSENSCHAFT, BUDAPEST

## Veränderungen des Nukleoproteidgehaltes des Granulationsgewebes bei verschiedenen Verabreichungsmethoden von Vitamin C

In den vorhergehenden Untersuchungen der Verfasserin konnte im Wundgewebe von skorbutischen Meerschweinchen eine mehr als 30 %ige Abnahme

des Nukleinsäuregehaltes beobachtet werden. In den nunmehr besprochenen Versuchen wurde den auf skorbutogener Diät gehaltenen Meerschweinchen Vitamin C sowohl in synthetischer als auch in natürlicher Form (Kohlrüben) verabreicht, wobei die Nukleinsäurewerte des Wundgewebes in beiden Fällen mit denen der an Normaldiät gehaltenen Kontrolltiere übereinstimmten. Diese Tatsache lässt die spezifische Natur der Wirkung von Vitamin C wahrscheinlich erscheinen. Die lokale Anwendung von Vitamin C in Form von Bepinselung ergab ebenfalls normale Nukleinsäurewerte. Wenn die Meerschweinchen vor ihrer Verwundung 5—6 Tage auf skorbutogener Diät gehalten wurden, war die Gabe ganz grosser Vitamin C-Dosen nach der Verwundung vergeblich, da der Ribonukleinsäuregehalt des Wundgewebes vermindert blieb. Dies weist darauf hin, dass die Versorgtheit des Organismus mit Vitamin C im Zeitpunkt der Verwundung einer der determinierenden Faktoren der normalen Wundheilung ist.

L. FEKETE, I. KORPÁCZY

INSTITUT FÜR ERNÄHRUNGSWISSENSCHAFT, BUDAPEST

### **Physiologische Untersuchung der komplettierenden Eigenschaften und der (wertvermindernden) Degradationseffekte von Diäteiweissmischungen**

Mischt man zu Weizenmehl 40% Vollei oder 25% Sonnenblumengriess, so steigt der Wert der Stickstoffausnutzung des Weizenmehls um 40—45%. Die Beimischung von Maismehl vermindert dagegen den Nährwert des Weizenmehls, da sich das Tryptophan- und Lysin- bzw. Isoleucinverhältnis des Gemisches verschlechtert. Es wurde also eine Degradation des Eiweisses nachgewiesen, deren Wirkung im Gegensatz zur Komplettierung in der Verschlechterung der Stickstoffausnutzung, in der Verminderung des Nährwertes in Erscheinung tritt.

Die Degradation kann auch bei allzu reichlicher Zugabe von qualitativ hochstehenden Eiweissen infolge der Störung des Aminosäuregleichgewichtes auftreten.

Bei Zusammenstellung der Diät ist darauf zu achten, dass keine Eiweisskombinationen gewählt werden, die Störungen in der Stickstoffausnutzung und Störungen des Aminosäuregleichgewichtes hervorzurufen vermögen.

Die Definition und der Diätcharakter der Erscheinung der Eiweissdegradation soll nun auf Grund der von den Verfassern veröffentlichten Arbeit als neuer, zur Komplettierung gegensätzlicher Begriff in die Literatur eingeführt werden.

P. VÁRDI, M. BEDŐ

INSTITUT FÜR ERNÄHRUNGSWISSENSCHAFT, BUDAPEST

## Die Anwendung der Indexmethode zur Bestimmung der »wirklichen Verdaulichkeit«

Die Verdauung der Eiweisse pflegt durch zweierlei Angaben gekennzeichnet zu werden :

1. durch die *scheinbare Verdaulichkeit*, mit der der Prozentsatz des verzehrten Eiweisses ausgedrückt wird, der nicht mit dem Stuhl ausgeschieden wird, und

2. durch die *wirkliche Verdaulichkeit*, die den sog. »Stoffwechselstickstoff« in Betracht zieht, d. h. auch die Stickstoffmenge, die nicht aus der Nahrung stammt (Bakterien, Epithelzellen, Verdauungsfermente). Die scheinbare Verdaulichkeit kann durch die Formel

$$V_s = \frac{100(a-b)}{a},$$

die wirkliche Verdaulichkeit durch die Formel

$$V_w = \frac{100(a-b-c)}{a}$$

ausgedrückt werden, wo  $a$  den Stickstoffgehalt der Nahrung,  $b$  denjenigen des Stuhles und  $c$  denjenigen des Stuhles bei stickstofffreier Diät bezeichnen. Bei diesen Untersuchungen ist der Stuhl während der Versuchsperiode quantitativ zu sammeln (*Mitchell*).

Auch die Bestimmung der scheinbaren Verdaulichkeit ist von Bedeutung und kann mit einfachen Methoden ausgeführt werden. Wenn bei den Untersuchungen ein Stoff zur Verfügung steht, der im Organismus mit völliger Gewissheit nicht verdaut (Indexstoff) und auch nicht absorbiert wird, dann wird der zu untersuchende Nährstoff ganz einfach auf diesen bezogen, so dass man — ohne den ganzen Stuhl sammeln zu müssen — aus jeder beliebigen Speise und aus jedem Stuhlteil die Konzentrationsveränderung und aus dieser die scheinbare Verdaulichkeit wird feststellen können. Auf diese Weise erhält man für die scheinbare Verdaulichkeit die Formel

$$V_s = 100 \times \frac{(d-e)}{d},$$

wo  $d$  das Verhältnis  $\frac{\text{untersuchter Stoff}}{\text{Indexstoff}}$  bei der Diät und  $e$  das Verhältnis  $\frac{\text{untersuchter Stoff}}{\text{Indexstoff}}$  beim Stuhl ist.

In der Literatur werden zahlreiche Indexstoffe angegeben, doch ergeben sich bei jedem dieser viele methodische Unzulänglichkeiten. Solche Stoffe sind Siliziumdioxyd, Lignin, Ferrioxyd, Farbstoffe, Chromioxyd. Die Verfasser schlagen dagegen die Verwendung von Bariumsulfat als am geeignetsten vor.

Das gesteckte Ziel war nun, mit Hilfe der Indexmethode die physiologisch viel wichtigere wirkliche Verdaulichkeit der Nahrung zu bestimmen, ohne die Tiere an stickstofffreier Diät halten zu müssen oder den Stuhl quantitativ zu sammeln. Die Feststellung der wirklichen Verdaulichkeit ohne Einhaltung einer stickstofffreien Diät besitzt eine grundsätzliche Bedeutung, da darüber in der Literatur zwei gegensätzliche Meinungen anzutreffen sind. Nach *Mitchell* ist die Feststellung der wirklichen Verdaulichkeit notwendig, nach anderen Forschern dagegen, so nach *Bosshard* und *Barness*, stellt diese keinen physiologischen Wert dar, und es wäre ihrer Ansicht nach richtiger, sie aus den Stickstoffwerten der verschiedene Stickstoffkonzentrationen aufweisenden Nahrung durch Extrapolation zu bestimmen. Die obigen Forscher arbeiteten mit quantitativ gesammeltem Stuhl.

Im Laufe ihrer Untersuchungen wiesen die Verfasser der vorliegenden Arbeit mathematisch nach, dass bei zwei verschiedenen Stickstoffkonzentrationen der verbrauchten Nahrung die wirkliche Verdaulichkeit aus der scheinbaren Verdaulichkeit berechnet werden kann, d. h. zur Feststellung der wirklichen Verdaulichkeit keine quantitative Sammlung des Stuhls notwendig ist, sondern dass die Anwendung des Indexstoffes genügt. Hierbei wurde mit der Formel

$$V_w = \left[ 1 - \frac{(1 - V_{s2}) N_2 - (1 - V_{s1}) N_1}{N_2 - N_1} \right] 100$$

gearbeitet, wo  $N_1$  und  $N_2$  den Stickstoffgehalt der verzehrten Nahrung auf Trockensubstanz bezogen und  $V_{s1}$  und  $V_{s2}$  die entsprechenden Werte der scheinbaren Verdaulichkeit bezeichnen. Es wurde — im Gegensatz zu *Mitchell* — auch bewiesen, dass von einer stickstofffreien Diät abgesehen werden kann. Das von Verfassern ausgearbeitete Verfahren ist wesentlich genauer, physiologisch zweckmässiger und sowohl für das Versuchsobjekt als auch für den Forscher viel bequemer. Die von *Bosshard* und seinen Mitarbeitern vorgeschlagene Extrapolation ist nicht notwendig.

Die Richtigkeit dieser theoretischen Überlegungen wurde durch die Untersuchung der Verdaulichkeit des Volleieiwisses überprüft. Die an 10 Ratten durchgeführten Untersuchungen ergaben bei Eiern mit der konventionellen Methode im Durchschnitt ein 94%iges und mit der Indexmethode ein 106%iges Resultat.



GY. LAMM, E. SZALAY

INSTITUT FÜR ERNÄHRUNGSWISSENSCHAFT, BUDAPEST

## **Serumeiweissveränderungen bei experimentellen diätetischen Leberschädigungen**

Es wurden die die Entstehung von Leberschädigungen begleitenden Serum-eiweissveränderungen an weissen Ratten untersucht, die an einer Eiweissmangeldiät oder an einer 25% getrocknete Hefe enthaltenden Diät gehalten wurden. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse wurden im Lichte histologischer Untersuchungen gedeutet. Bei Eiweissmangeldiät konnten nach 7 Wochen schwere Fettinfiltration und parenchymatöse Degeneration in der Leber konstatiert werden. Die auf der Aktivität der SH-Gruppen der Serumeiweisse beruhende polarographische Bestimmung ergab bei beiden Gruppen bedeutend und signifikant höhere Werte als bei den Kontrollen und als die Ausgangswerte. Mit Papierelektrophorese konnte bei den Versuchsgruppen hauptsächlich Albuminverminderung und eine Zunahme der  $\beta$ - und  $\gamma$ -Globulinfraktion beobachtet werden. Laut den Untersuchungsergebnissen folgt der polarographische Eiweissindex rasch und empfindlich dem Verlaufe des sich in der Leber abspielenden pathologischen histologischen Prozesses.

P. WEISZ, J. SÓS, GY. HARMOS, T. GÁTI, ZS. FÜSTI-MOLNÁR

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **Die Wirkung von quantitativer und qualitativer Eiweissmangeldiät auf die bedingte Reflextätigkeit weisser Ratten**

In ihren früheren Versuchen hatten die Verfasser beobachtet, dass die Ausbildung eines bedingten Nahrungssuchreflexes an Ratten, die an Eiweiss- bzw. Aminosäuremangeldiät gehalten wurden, schwieriger ist als an den Kontrolltieren. In den hier besprochenen Versuchen wurde mit Hilfe der bedingten Schutzreflexmethode die Wirkung der quantitativen und qualitativen Eiweissmangeldiät einer Untersuchung unterzogen. Der Vorteil der Methodik des bedingten Schutzreflexes gegenüber der des Nahrungssuchreflexes besteht unter den angewandten Versuchsbedingungen darin, dass die muskelkraftvermindernde Wirkung der Mangeldiät als Fehlerquelle ausgeschaltet wird. Die Untersuchungen wurden an 10 auf Lysinmangeldiät gehaltenen, an 11 auf Methioninmangeldiät gehaltenen und an 6 auf 6%iger Kaseindiät gehaltenen Ratten durchgeführt. Die Stärke der Reiz- bzw. Hemmungsprozesse wurde an Hand der Angaben der Auslöschhemmung registriert. Mit Ausnahme eines einzigen (an Methioninmangeldiät gehaltenen) Tieres wurde an sämtlichen Tieren eine Veränderung beobachtet, die aus einer Verstärkung der Auslöschhemmung bestand. Bei einigen an Methioninmangeldiät gehaltenen Tieren erwies sich diese Verstärkung

der Auslöschhemmung als vorübergehend, da auf sie eine neuerliche Verminderung der Auslöschhemmung folgte. An 15 Kontrolltieren wurden die eventuellen spontanen Veränderungen des bedingten Reflexes beobachtet, doch konnten solche an diesen Tieren nicht festgestellt werden. Schliesslich werden Angaben über das zeitliche Verhältnis mitgeteilt, in dem die durch die Eiweissmangeldiät verursachten übrigen Schädigungen zu den hier beschriebenen Veränderungen des bedingten Reflexes stehen. Bei den an Lysinmangeldiät gehaltenen Tieren traten die Veränderungen des bedingten Reflexes vor der Gewichtsabnahme auf, wogegen bei den an Methionin- und Eiweissmangeldiät gehaltenen Ratten sich die Gewichtsabnahme als primär erwies.

A. LÓZSA, K. KOLLER

INSTITUT FÜR VOLKSHYGIENE DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### **Die Wirkung von Thyroxin auf die Serumeiweissfraktionen von an kompletter, eiweissfreier und Vitamin A-freier Diät gehaltenen Ratten**

Wir bestimmten die Serumeiweissfraktionen mittels Papierelektrophorese in intakten, weissen männlichen Ratten, die mit kompletter, eiweissfreier oder Vitamin A-freier Diät gefüttert, mit Thyroxin behandelt oder thyreoidektomiert wurden.

Auf die Wirkung von Thyroxinbehandlung verschiebt sich das Verhältnis der Serumeiweissfraktionen charakteristisch: Albumin vermehrt sich,  $\gamma$ -Globulin vermindert sich. Thyreoidektomie wirkt entgegengesetzt. Mit Thyroxinbehandlung bei kompletter Diät vermehrt sich selbst das  $\alpha_2$ -Globulin signifikant, aber diese Veränderung entfällt sowohl bei eiweissfreier wie bei Vitamin A-freier Diät. Hier ist anzunehmen, dass die Bindung des Thyroxins an  $\alpha_2$ -Globulin gehemmt ist.  $\alpha_1$ -Globulin vermindert sich infolge Thyroxinbehandlung und auch nach Thyreoidektomie.  $\beta$ -Globulin änderte sich in keiner einzigen Gruppe unseres Versuches. Ähnlicherweise verändert sich das Serumgesamteiweiss weder auf die Wirkung von Thyroxinbehandlung noch auf Thyreoidektomie.

Bei eiweissfreier Diät vermindert sich der Serumgesamteiweissgehalt von intakten Tieren beträchtlich, jedoch in den Fraktionen erfolgt binnen 4–5 Wochen noch keine wesentliche Verschiebung, obgleich die Leberschädigung bereits beginnt.

Bei Vitamin A-freier Diät ändert sich das Serumgesamteiweiss nicht, in den Eiweissfraktionen hingegen zeigt sich eine Verschiebung die an die Thyroxinwirkung erinnert. Dies unterstützt die Wahrscheinlichkeit des vorausgesetzten Antagonismus zwischen Vitamin A und Thyroxin.

d) eine geringfügige Verschiebung des pH-Wertes in die saure Richtung (6,2—6,8) die Enzymsynthese steigert, während über einem pH-Wert von 7,5 die Aktivität bereits minimal ist ;

e) die Synthese ungefähr parallel der Zahl der anwesenden Aminosäuren zunimmt. Eine Ausnahme bildet bloss die Glutaminsäure, die allein imstande ist, etwa 30% der in Gegenwart von Fibramin gemessenen Enzymsynthese hervorzurufen.

Es wurde ferner festgestellt, dass der Prozess zweifellos eine Enzymsynthese darstellt, da man, wenn man die Zellen vor und nach der Inkubation aufschliesst oder sie mit Azeton behandelt, denselben Unterschied zwischen der Enzymmenge messen kann wie bei den unversehrten Zellen. Es kann sich also nicht um eine Freisetzung oder Auslösung des Enzyms handeln.

Es wurde eine neue Methode zur Bakterienaufschliessung ausgearbeitet und mit ihrer Hilfe in den durch Differentialzentrifugieren getrennten Fraktionen der zerstörten Zellen die Enzymsynthese und deren Zusammenhang mit den grundlegenden Stoffwechselfprozessen untersucht.

A. ULLMANN

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Untersuchungen über die Amylasesynthese des Pankreas in vitro

Zur biochemischen Untersuchung des Mechanismus der Eiweissynthese ist eine Methode notwendig, mit deren Hilfe sich der Prozess in einem zellfreien Homogenat verfolgen lässt. Eine solche Methode ist bislang nicht bekannt.

*Hokin* wies nach, dass Pankreasschnitte von Tauben in vitro Amylase synthetisieren, und *Hessin* versuchte, die Synthese im Pankreashomogenat nachzuweisen.

Nach Reproduktion der Angaben von *Hokin* konnte von der Verfasserin darüber hinausgehend nachgewiesen werden, dass die Schnitte nach ihrem Gefrieren und Wiederauftauen ihre Fähigkeit, Amylase zu synthetisieren, nur in geringem Ausmass einbüßen.

Mit dem Homogenat von Pankreasgewebe wurde keine Amylasesynthese beobachtet. In Gegenwart einer hinreichenden Menge ATP synthetisierte aber auch das Homogenat Amylase. Die Geschwindigkeit der Amylasesynthese im Homogenat erreicht und übertrifft manchmal sogar die in den Kontrollschnitten gemessenen Werte.

Im Homogenat ist die Menge der synthetisierten Amylase der Inkubationszeit proportional, doch hört die Synthese auf, wenn das zugegebene ATP wegen der äusserst starken ATPase-Aktivität abgebaut wird.

Schliesslich wurden die optimalen Verhältnisse der im Pankreashomogenat vor sich gehenden Amylasesynthese untersucht. Es stellte sich hierbei heraus,

dass die Gegenwart eines Gemisches aus Saccharose, ATP und Aminosäuren hierzu unentbehrlich ist.

F. B. STRAUB

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Eiweiss-Synthese in Homogenaten

Zur Untersuchung der Intensität und des Mechanismus der synthetischen Prozesse werden heute in den meisten Fällen bereits Isotopmethoden angewandt. In den letzten Jahren wurden bei der Untersuchung von verwickelteren Fragen, wie z. B. bei der Untersuchung der Eiweissynthese, zahlreiche schwerwiegende Bedenken betreffs der Auswertbarkeit der Isotopmethoden laut. In dem Vortrag wird nun darauf hingewiesen, dass die Isotopmethoden nur im Verein mit der Weiterentwicklung der klassischen biochemischen Methoden zur Lösung der Probleme beitragen können und dass die Vernachlässigung der klassischen biochemischen Methoden die Erforschung der Eiweissynthese verzögert.

Ein für biochemische Untersuchungen geeigneter Test zur Erforschung der Bedingungen der Eiweissynthese ist das Zellenhomogenat. Auf dem jetzigen Kongress berichten die Mitarbeiter des Verfassers über Versuche, die beweisen, dass die Eiweissynthese *in vitro* in Homogenaten bei Sicherstellung entsprechender Bedingungen verwirklicht werden kann.

Im gegenwärtigen Vortrag wird nachgewiesen, dass der Quellungszustand der Zellen bzw. der Zellteilchen vom Gesichtspunkt der synthetischen Prozesse von entscheidender Bedeutung ist, was auch die mit *B. cereus* durchgeführten Versuche zur Induktion von Penicillasesynthese und die bei der Amylasesynthese von Pankreashomogenaten gewonnenen Angaben bestätigen.

Die Bedeutung der Struktur vom Gesichtspunkt der synthetischen Prozesse wird von vielen Forschern darin erblickt, dass es die molekulare Anatomie ist, die in den unversehrten Zellen die Synthese, die Verknüpfung zwischen den energieerzeugenden und den synthetischen Prozessen ermöglicht, wobei diese Verknüpfung bei der Homogenisierung aufhört; sie folgern also, dass eine Schädigung der Struktur das Verhältnis von Synthese und Abbau zugunsten des Abbaus verschiebt. Die bei der Amylasesynthese gewonnenen Angaben beweisen, dass unter gewissen Umständen die Zerstörung der Struktur geradewegs zu einer Erhöhung der Synthese führt. Zu den synthetischen Prozessen ist also nicht unbedingt die vollständige Zellstruktur notwendig, ihre Rolle besteht in erster Linie im Kontrollieren und Regulieren. Wenn man auf verhältnismässig einfache Weise günstige Bedingungen für die Synthese schafft, dann ergibt sich als Folge der Zerstörung der Struktur wegen des Aufhörens der Regulation eine Steigerung der Synthese. So drängt sich denn der Gedanke auf, dass die vollständige Zellstruktur keinen entscheidenden Faktor im Prozess der Eiweissyn-

G. DÉNES

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Die Stereospezifität der Glutaminsynthetase und ihre Veränderung durch aktivierende Ionen

Nach *Levintow* und *Meister* sind die Glutaminsynthetasen imstande, sowohl aus Glutaminsäure von der natürlichen *l* (+)-Konfiguration als auch aus solcher von der nicht natürlichen *d* (-)-Konfiguration Glutamin zu synthetisieren. Dies steht im Gegensatz zu früheren Untersuchungen (*Elliott*, *Dénes*), aus denen hervorgegangen war, dass dieses Enzym spezifisch für die *l* (+)-Konfiguration ist.

Laut unseren Untersuchungen wurde der Unterschied in der Stereospezifität dadurch verursacht, dass *Levintow* und *Meister* mit einem durch  $Mg^{++}$ -Ionen aktivierten Enzym arbeiteten, während wir die Aktivierung durch  $Co^{++}$ -Ionen hervorriefen. Die nachträglichen Untersuchungen ergaben, dass das durch  $Mg^{++}$ -Ionen aktivierte Enzym tatsächlich sowohl aus *l* (+)-Glutaminsäure als auch aus der von der Konfiguration *d* (-) Glutamin zu synthetisieren vermag. Dagegen konnte das mit  $Co^{++}$ -Ionen aktivierte Enzym nur aus *l* (+)-Glutaminsäure die Reaktion katalysieren.

Im Laufe der Untersuchungen gelang es, die Möglichkeit auszuschliessen, dass das Enzym mit Razemase verunreinigt sei und dass dies — nach Bildung von *l* (+)-Glutaminsäure aus *d* (-)-Glutaminsäure — die Synthese für das sonst für die *l* (+)-Konfiguration spezifische Enzym ermöglichen würde.

Es wurde ferner festgestellt, dass es nicht zwei verschiedene Enzyme für die zweierlei optisch aktiven Glutaminsäuremodifikationen gibt.

Nach Ausschliessung dieser Möglichkeiten wurde es offenbar, dass die optische Spezifität eines Enzyms durch aktivierende Ionen verändert werden kann.

Die Erklärung für die Veränderung der Spezifität kann wahrscheinlich darin liegen, dass die  $Co^{++}$ -Ionen im Gegensatz zu den  $Mg^{++}$ -Ionen optisch aktive Komplexe zu bilden vermögen. Die Stereospezifität des Komplexes aus optisch aktivem Eiweiss,  $Co^{++}$  und Substrat wird nicht durch die optische Spezifität des Eiweisses, sondern durch die des Metall-Protein-Komplexes bestimmt.

S. MÁNYAI, K. PERL, ZS. BODROGI

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Die Variabilität des Stoffwechsels von roten Blutkörperchen in vitro

Im Laufe früherer Untersuchungen hatten wir nachgewiesen, dass der Adenosintriphosphatgehalt der roten Blutkörperchen bzw. die Intensität ihrer

Glykolyse während ihrer ontogenetischen Entwicklung abnimmt. Diese Abnahme tritt nicht nur global ein, sondern innerhalb dieser verändert sich die Intensität einzelner Teilreaktionen des Abbaus von Glukose zu Milchsäure in unterschiedlicher Weise. Dies bildete die Ursache, dass die Glykolyse der roten Blutkörperchen von normalen Ratten und die mit dieser verbundene Synthese makroerger Phosphate einer eingehenderen Untersuchung unterzogen wurden.

Die diesbezüglichen Versuche zeigten, dass eine geringe Veränderung der Konzentration des Substrates, der Temperatur des Reaktionsgemisches, des pH-Wertes bzw. der Tension von  $\text{CO}_2$  die Phosphorylierung der Glukose, die Entstehung von Milchsäure, die Produktion bzw. Dephosphorylierung von ATP in verschiedenem Ausmass beeinflusste. Die Versuchangaben weisen einerseits darauf hin, wie empfindlich die *in vitro*-Umgebung den Stoffwechsel der aus dem Organismus entnommenen roten Blutkörperchen beeinflusst, und lassen andererseits erkennen, dass das Schema der Glykolyse nach *Embden—Meyerhof* nur innerhalb sehr enger Grenzen Gültigkeit besitzt. Aus diesem Grunde ist es nicht möglich, aus der Untersuchung eines einzigen Schrittes der Glykolyse — z. B. aus dem Glukoseverbrauch oder aus der Milchsäureproduktion usw. — auf den ganzen Stoffwechsel zu folgern.

M. KRAMER

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Über die Bedingungen der induzierten Penicillasesynthese des *B. cereus*

Nach kurzer Penicillinbehandlung kann in einigen grampositiven, Sporen aufweisenden Bakterien eine induzierte Penicillasesynthese beobachtet werden. Diese Erscheinung wurde vom Verfasser an einigen *B. cereus*-Stämmen untersucht.

Es konnte festgestellt werden, dass einzelne Stämme auf die Penizillinbehandlung nicht mit Enzymsynthese, sondern mit einer raschen Sezernierung ihres präformierten Enzymvorrates reagieren, wonach sie während einer Inkubation von 1—1½ Stunden keine neuen Enzyme erzeugen. Bei anderen Stämmen, deren ursprünglicher Penicillasegehalt niedrig war, tritt nach Penicillinbehandlung unter entsprechenden Verhältnissen eine bedeutende Enzymsynthese ein.

Bei der Untersuchung der Umstände des Verlaufes der Enzymsynthese bzw. deren Wirkung auf die Synthese wurde festgestellt, dass

- a) der Prozess ohne Glukose + Aminosäuren nicht abläuft ;
- b) der Prozess streng aerob ist ;
- c) die Gegenwart von Saccharose im Inkubationsgemisch die Enzymsynthese stabilisiert ;

these darstellt und dass die Unversehrtheit der Zelle nur in der den jeweiligen Verhältnissen angepassten Regulation der Prozesse eine Rolle spielt.

P. ZABOS

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Untersuchung des Stoffwechsels eines streptomycindependenten *E. coli*-Stammes

Es wurde der Sauerstoffverbrauch eines in unserem Laboratorium isolierten, streptomycindependenten *E. coli*-Stammes in Gegenwart verschiedener Substrate nach der Methode von *Warburg* untersucht.

Vorhergehende Untersuchungen hatten in Übereinstimmung mit den Literaturangaben darauf hingewiesen, dass die Glukoseoxydation und endogene Atmung der in Anwesenheit von 1 mg/ml Streptomycin gezüchteten und danach gewachsenen Zellen durch das zugegebene Streptomycin nicht beeinflusst werden.

In weiteren Versuchen wurden die in Anwesenheit von 1 mg/ml Streptomycin gezüchteten Zellen 16–20 Stunden auf einem nicht streptomycinhaltigen Nährboden bei 37° C gehalten.

In den so vorbehandelten Zellen nimmt die Brenztraubensäureoxydation im Vergleich zu den in Gegenwart von Streptomycin gewachsenen Zellen stark ab (auf etwa ein Viertel), während die Oxydation der Glukose nur wenig beeinträchtigt wird (Abnahme um 30–40%.)

Diese Beeinträchtigung ist reversibel. Inkubiert man nämlich die auf einem streptomycinfreien Nährboden vorbehandelten Zellen wieder 1½ Stunden auf einem 1 mg/ml Streptomycin enthaltenden Nährboden bei 37°C, so erhöht sich sowohl die Oxydation der Brenztraubensäure als auch die der Glukose auf ungefähr den ursprünglichen Normalwert. Während einer ähnlichen Inkubation der auf streptomycinfreiem Nährboden vorbehandelten Zellen auf streptomycinfreiem Nährboden bleibt dagegen die Oxydation auch weiterhin auf dem für die auf streptomycinfreiem Nährboden vorbehandelten Zellen charakteristischen niedrigen Niveau.

Es wurde weiterhin festgestellt, dass das Streptomycin die oben beschriebene normalisierende Wirkung nur während einer Inkubation in Gegenwart von Aminosäuren auszuüben vermag, während es nicht dazu imstande ist, wenn man während der anderthalbstündigen Vorbehandlung anstatt Aminosäuren Brenztraubensäure und Fumarsäure bzw. Glukose zum Inkubationsgemisch hinzufügt.

Schliesslich wurde nachgewiesen, dass sich in den auf streptomycinfreiem Nährboden vorbehandelten Zellen während der Glukoseoxydation Brenztrauben-

säure anhäuft, während dies bei den mit Streptomycin vorbehandelten Zellen nicht eintritt.

All dies deutet darauf hin, dass in dem untersuchten streptomycindependenten *E. coli*-Stamm bei Mangel an Streptomycin eine schwere Schädigung des an der Oxydation der Brenztraubensäure teilnehmenden Fermentsystems eintritt, die in Gegenwart von Aminosäuren bei Zugabe von Streptomycin wiederum behoben werden kann.

GY. ÁCS, J. MOLNÁR Jr., GY. GROSZ

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Untersuchungen über den Mechanismus des Pasteur-Effektes

Zahlreiche Theorien versuchen den *Pasteur*-Effekt zu erklären, doch konnte bisher keine befriedigende Lösung dieses Problems gefunden werden. Alle Theorien gehen stillschweigend von der Voraussetzung aus, dass der Reaktionsweg der aeroben Glykolyse identisch ist mit jener der anaeroben.

Die aerobe Glykolyse wurde nun an *Ehrlich*schen Aszites-Tumorzellen untersucht und dabei Angaben über den Mechanismus der aeroben und anaeroben Glykolyse gesammelt.

Unversehrte Zellen verestern, wenn sie in glukosehaltiger *Krebs*—*Henseleitscher* Pufferlösung suspendiert werden, in Gegenwart von Monojodessigsäure *aerob* anorganisches Phosphat. Das so entstandene Produkt ist Hexosediphosphat. Unter anaeroben Verhältnissen lässt sich eine Veresterung des Phosphats *nicht* beobachten. Gegen die Möglichkeit einer oxydativen Phosphorylierung spricht die Tatsache, dass die Veresterung durch Dinitrophenol nicht verhindert werden kann.

Auf den Unterschied zwischen aerober und anaerober Glykolyse weist im Falle unversehrter Zellen auch der Umstand hin, dass sie mit Röntgenstrahlen sowie mit Wasserstoffperoxyd in verschiedenem Ausmass gehemmt werden kann.

Es gelang ein Verfahren auszuarbeiten, mit dessen Hilfe aus den Karzinomzellen ein zellfreies Filtrat bereitet wurde, in dem dann die Erscheinung beobachtet werden konnte. Ein solches Filtrat produziert aus Glukose unter aeroben Verhältnissen ungefähr zweimal soviel Milchsäure wie unter anaeroben. Aus Glukose-6-phosphat bzw. Hexosediphosphat wird *aerob* weniger Milchsäure erzeugt als aus Glukose, während unter anaeroben Verhältnissen die Glykolyse aus Zuckerphosphaten schneller ist.

Alle diese Angaben deuten darauf hin, dass die Reaktionswege der aeroben und anaeroben Glykolyse nicht identisch sind. Die Entdeckung dieser Unterschiede dürfte unseres Erachtens das Verständnis des *Pasteur*-Effektes seiner Lösung näherbringen.



E. JENEI, S. SZENDREY

INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Die Rolle des Kohlenmonoxyds im Pasteur-Effekt

CO hemmt das Atmungsferment ( $\text{FeCO}$ ; Warburg, 1927); laut unseren Beobachtungen (1953) steigert es ausserdem das Gärungsvermögen der Hefezellen. Der Anstieg der  $\text{O}_2$ -Tension hebt die Gärung auf (Pasteur, 1861). Wir halten es für möglich, dass durch die Verminderung der  $\text{O}_2$ -Tension auch im lebenden Organismus Kohlenmonoxyd entsteht, das ausser der Hemmung des Atmungsfermentes auch den Beginn des Gärungsprozesses nach sich zieht. So ist das Abwechseln von Atmung und Gärung von der jeweiligen  $\text{O}_2$ -Tension abhängig.

In unseren gegenwärtigen Versuchen bestimmten wir die »Gärungsenergie« von gezüchteten Hefezellen mittels der allgemein gebrauchten Meisslschen Methode. In Gegenwart von im Wasser gelösten CO (0,4%) zeigte die Gärungsenergie einen 10,5–12%igen Anstieg. In einer weiteren Versuchsserie steigerten wir die Glukosemenge (2 g) und verlängerten die Beobachtungszeit auf 72 Stunden. [Phosphatpuffer (pH 6); Temperatur 26° C; CO-Endkonzentration 0,66%. Das Auffangen sämtlicher erzeugter Gase geschah in Eudiometer-*röhren*.] Die Hefezellen erzeugten in Gegenwart von CO 36–45% mehr  $\text{CO}_2$  als ohne CO. Die Unterschiede waren bereits nach 24 Stunden ausgeprägt, steigerten sich aber besonders nach 48–72 Stunden. Die vorhergehenden Beobachtungen ebenso wie die auf diese begründete Erklärung werden von den Ergebnissen unterstützt und klar bewiesen.

B. TANOS

II. MEDIZINISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## Über die komplexe Natur der sogenannten Hyaluronidase-Präparate

Auf Grund der kritischen Bewertung der Literatur über diese Frage entwickelte sich die Arbeitshypothese, dass die depolymerisierenden, die Ausbreitung steigernden und die Kapillarpermeabilität erhöhenden Wirkungen der kommerziellen Hyaluronidase-Präparate nicht allein dem Hyaluronidase-Enzym zugerechnet werden können. Die Richtigkeit dieser Voraussetzung beweisen die folgenden experimentellen Daten:

1. Kongorot, das *in vitro* die Depolymerisation der Hyaluronsäure hemmt, stellt *in vivo* die Ausbreitung beinahe vollständig ein und beeinflusst am Bein der Ratte das durch »Hyaluronidase« entwickelte Ödem überhaupt nicht.

2. Die auf Trockengewicht berechneten depolymerisierenden, ausbreitungsteigernden und ödembildenden Aktivitäten der verschiedenen Hyaluronidase-Präparate (Richter K—641, »Hyason« Organon, »Jalovits« usw.) können sogar einen Unterschied von einer Größenordnung aufweisen.

3. Noch nicht abgeschlossene Untersuchungen zeigen, dass mittels der Papierelektrophoresemethode aus den Richter-Präparaten eine depolymerisierende Fraktion abgeondert werden kann, die kein Ödem herbeiführt, und eine ödembildende Fraktion, die hingegen nicht depolymerisiert.

In Anbetracht dieser Angaben müssen wir die auf die physiologische und pathologische Rolle der Hyaluronidase bezüglichen sämtlichen Folgerungen revidieren, die auf der die Permeabilität beeinflussenden Wirkung der Hyaluronidase-Präparate beruhen. Dasselbe bezieht sich auch auf die mit den sogenannten »Antihyaluronidase« -Effekten verbundenen Erwägungen.

I. SZÁRA, D. BAGDY

BIOCHEMISCHES LABORATORIUM DER STAATLICHEN GEISTES- UND NERVENHEILANSTALT UND BIOCHEMISCHE ABTEILUNG DES FORSCHUNGSINSTITUTES FÜR DIE PHARMAZEUTISCHE INDUSTRIE, BUDAPEST

### **Alkalischer und enzymatischer Abbau des Fibringlykoproteids**

Wir hatten bereits Gelegenheit, die Aufmerksamkeit früherer Kongresse der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft auf den Polysaccharidgehalt und die biologische Bedeutung von Fibrinogen und Fibrin zu lenken. Diesmal trachten wir, die Frage zu beantworten, in welcher Form sich Kohlenhydrat in Eiweiss einbaut.

Durch alkalische Hydrolyse ( $N/2$  NaOH bei  $100^{\circ}$  C in 30—60 Minuten) kann das Fibrinmolekül in zwei Teile gespalten werden, in ein bei 10%iger Trichloressigsäure-Endkonzentration ausscheidendes, praktisch kohlenhydratfreies Polypeptid und in ein in Trichloressigsäure lösliches, etwa 10% Kohlenhydrat enthaltendes Polypeptid. Dies letztere ist nicht dialysierbar, und es ist möglich, daraus durch wiederholte alkalische Hydrolyse und Alkoholfraktionierung ein 24—25% Kohlenhydrat enthaltendes Peptid mit schlechter Ausbeute zu isolieren.

Bei einfacher und kombinierter Verdauung mit verschiedenen proteolytischen Enzymen (Pepsin, Trypsin, Papain) wurde beobachtet, dass es niemals gelang, durch Alkoholfraktionierung nach Dialyse einen polypeptidfreien oder einen zumindest 26—27% das kohlenhydrathaltigen Stoff zu isolieren. Bei Verdauung mit Papain, da dies vom Gesichtspunkte des Kohlenhydrats in nicht extremem Zustand (pH 5,0—6,0) das am intensivsten wirkende proteolytische Enzym ist, spaltet sich nach etwa 48stündiger Verdauung etwa die Hälfte des in Fibrin eingebauten Kohlenhydrats in dialysierbarer Form ab. Das dialysier-

bare Kohlenhydrat kann durch die ionenaustauschende Methode von den begleitenden Ionen und Aminosäuren grösstenteils befreit und durch Alkohol fraktioniert werden. Das so gewonnene Material enthält 66,6% Kohlenhydrat an ein aus ungefähr 10 Aminosäuren aufgebautes Polypeptid gebunden. Das Kohlenhydrat enthält alle drei Monosaccharide (Mannose, Galaktose, Glukosamin) aber in gebundener, nicht reduzierbarer Form (mittels Papierchromatographie), die wir im Fibrin früher nachgewiesen haben. Der hohe Prozentsatz der basischen Aminosäuren ist für das Peptid charakteristisch.

Unsere Untersuchungen weisen darauf hin, dass das Kohlenhydrat im Fibrin in der Eiweiss-Polypeptidkette nicht gleichmässig verteilt ist; es gibt eine kohlenhydratfreie Polypeptidkette, an welche ein kohlenhydratreicher Teil durch alkalisch leicht hydrolysierbare Bindung sich anschliesst (prostetische Gruppe). Da wir im Laufe der Papainhydrolyse ein solches Kohlenhydrat gewinnen, das dialysiert, aber keine reduzierende Gruppe enthält und an Polypeptid gebunden ist, kann die in das Fibrin eingebaute Kohlenhydratkomponente nicht von grossem Molekulargewicht sein.

A. NOWOTNY

INSTITUT FÜR HÄMATOLOGIE, BUDAPEST

## Wirkung von Pepsin, Papain und Trypsin auf die Blutgruppenspezifität der Erythrozytenmembran

In früheren Versuchen wurde festgestellt, dass zwischen der Membran von Erythrozyten der Blutgruppen *A* und *B* mittels physikalisch-chemischer Methoden ein Unterschied nachgewiesen werden kann. Diese Unterschiede können auf Komponenten von Eiweisscharakter zurückgeführt werden, so dass angenommen werden darf, dass die Blutgruppenspezifität eine an Eiweiss gebundene Eigenschaft ist. Zur weiteren Bestätigung dieser Annahme wurden nun Versuche mit proteolytischen Enzymen ausgeführt.

Als Ergebnis dieser Versuche konnte festgestellt werden, dass die Gruppenspezifität der Erythrozytenmembran infolge der Wirkung der proteolytischen Enzyme stark abnimmt, u. zw. sowohl bei gewaschenem Stroma (S) als auch bei S-Lösung.

Um klarzustellen, ob hier die Abnahme der Blutspezifität bzw. der Antigenaktivität tatsächlich die Folge der vor sich gegangenen Proteolyse ist, wurden im weiteren Polysaccharide tierischen und menschlichen Ursprungs unter den gleichen Bedingungen wie oben mit proteolytischen Enzymen behandelt. Unter den benutzten Präparaten griffen Papain und Pepsin — im Gegensatz zum rohen Trypsinpräparat — das Polysaccharid sozusagen überhaupt

nicht an. Die Aktivitätsabnahme kann also beim Papain und Pepsin nicht der Wirkung der Polysaccharide zugeschrieben werden.

Zur weiteren Klärung dieser Frage wurde ferner untersucht, bei welchem pH-Wert die benutzten drei Enzympräparate die Antigenaktivität maximal vermindern. Es stellte sich heraus, dass diese pH-Optima genau den aus der Literatur bekannten proteolytischen pH-Optima entsprechen. Besonders sei erwähnt, dass im Laufe der durch Papain geförderten Verdauung das pH-Optimum im Falle von *A*-S bei 4,2 und im Falle von *B*-S bei 5,1 liegt. Hierdurch wird auch jenes frühere physikalisch-chemische Untersuchungsergebnis unterstützt, dass der isoelektrische Punkt von *A*-S niedriger ist als der von *B*-S.

Schon vom ersten Versuche an konnte wahrgenommen werden, dass die Abnahme der Antigenaktivität infolge der Wirkung der Proteolyse bei den Blutgruppen *A* und *B* nicht das gleiche Ausmass aufwies. Laut den Bestimmungen lässt sich die Gruppenspezifität des *A*-S unter den gleichen Versuchsverhältnissen nur in einem geringeren Ausmass senken als beim *B*-S, wo die Gruppenspezifität bzw. die Antigenaktivität während einer verhältnismässig kurzen Proteolyse vollständig zum Stillstand gebracht werden kann.

Auf diese Weise kann der *B*-Charakter einer S-Lösung der Gruppe *AB*, wenn man sie mit Papain inkubiert, vollständig aufgehoben werden, so dass man schliesslich ein Antigen von einem reinen *A*-Charakter erhält.

Die Entstehungsgeschwindigkeit des im Laufe der Proteolyse freiwerdenden Aminostickstoffes oder in mg äquivalenten COOH ist bei beiden S gleich. Vergleicht man hingegen die Geschwindigkeit der Proteolyse mit jener der Antigeninaktivierung, so ergibt sich, dass diese Geschwindigkeiten beim *B*-S gleich rasch verlaufen, während beim S der *A*-Gruppe die Proteolysengeschwindigkeit kleiner ist als die Geschwindigkeit der Antigeninaktivierung.

Schliesslich wurde die Aktivierungsenergie der infolge der proteolytischen Enzyme eintretenden Abnahme der Antigenaktivität der S-Lösungen der Gruppen *A* und *B* gemessen. Die Berechnung auf Grund der bei verschiedenen Temperaturen gemessenen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten führte zum Ergebnis, dass sich die Antigeninaktivierungsenergie des *B*-S auf einen Wert um 30 000 cal belief, was der Aktivierungsenergie der Proteolyse entspricht, während dieser Wert beim *A*-S 70 000—90 000 cal betrug.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die hier beschriebenen Versuche einen neuen Beweis für den Eiweisscharakter des Blutgruppenantigens der Erythrozytenmembran liefern. Ausserdem lässt das unterschiedliche Verhalten der Blutgruppenantigene gegenüber der Proteolyse die Annahme zu, dass die Gruppenspezifität des Antigens der Blutgruppe *B* eine lediglich an das Eiweiss gebundene Eigenschaft ist, während bei der Blutgruppe *A* neben den Eiweissen auch andere Komponenten bzw. Faktoren in der Spezifität eine Rolle spielen.

L. SZEKERES, J. FALLER, T. TÖRÖK

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Die energiereichen Phosphorverbindungen des Herzmuskels während der Hypothermie

Es wurde die Wirkung von Hypothermie, Hypoxie und einiger zur Ausschaltung des Fröstelns angewandter Mittel auf die energiereichen P-Verbindungen und den Glykogengehalt des Rattenherzens untersucht.

Im Herz von mit 0,10 g/100 g Urethan i. p. behandelten normalen Ratten wurden  $17,5 \pm 1,02$  mg% Kreatinphosphat (KP),  $28,1 \pm 1,9$  mg% Adenylpolyphosphat (APP) und  $429 \pm 8,3$  mg% Glykogen gefunden. Diese Urethandosis verhindert das Frösteln der in Eiswasser gekühlten Tiere nicht. Die Abkühlung unter Urethannarkose beeinflusst den energiereichen Phosphatgehalt des Herzens nicht wesentlich. (KP:  $15,0 \pm 0,8$ , APP:  $27,4 \pm 2,1$ , Glyk.:  $332 \pm 13,2$  mg %).

Relaxil allein verursacht nur in einer Dosis von 0,10 g/100 g Muskelrelaxation, wogegen es mit 0,10 g/100 g Urethan zusammen verabreicht bereits in einer Dosis von 0,01 g/100 g wirksam ist und sogar das bei Abkühlung entstehende Frösteln stark vermindert. Die Abkühlung steigert aber die Toxizität des Relaxils erheblich; das KP verschwindet aus dem Herzen der so abgekühlten Tiere fast völlig, während das APP sich kaum ändert. (KP:  $1,7 \pm 0,5$ , APP:  $25,6 \pm 3,1$  mg %).

0,005 g/100 g Evipan mit Urethan zusammen verabreicht verhindert das Frösteln bei Abkühlung, vermindert jedoch den KP-Gehalt des Herzmuskels auch bei ungekühlten Tieren wesentlich (KP:  $10,7 \pm 1,1$ , APP:  $30,6 \pm 4,5$ ). Noch ausgeprägter ist die Verminderung bei gleichzeitiger Kühlung. Auch der APP-Gehalt des Herzens sinkt wesentlich. (KP:  $6,7 \pm 1,2$ , APP:  $22,3 \pm 2,7$ , Glykogen:  $269 \pm 5,8$ ).

Es wurde versucht, auch ohne medikamentöse Vorbehandlung das Frösteln durch O<sub>2</sub>-Mangel auszuschalten. Obzwar die Tiere erst  $\frac{1}{2}$ – $1\frac{1}{2}$  Stunden nach der Herausnahme aus dem geschlossenen Raum zur Aufarbeitung gelangten, war der Gehalt der energiereichen Phosphorverbindungen und des Glykogens beträchtlich vermindert (KP:  $5,3 \pm 0,6$ , APP:  $17,2 \pm 2,1$ , Glyk.:  $235$  mg %).

Hypoxie (10,5 Volumen% Sauerstoff,  $\frac{1}{2}$  Stunde) bewirkte bei mit Urethan behandelten Ratten eine wesentliche Senkung der energiereichen P-Verbindungen und des Glykogengehaltes des Herzens. (KP:  $4,3 \pm 1,0$ , APP:  $21,1 \pm 2,1$ , Glyk.:  $264 \pm 11$  mg %).

Wurden bereits abgekühlte Tiere einer gleichen Hypoxie unterworfen, so verminderten sich die energiereichen Phosphorverbindungen und das Glykogen des Herzmuskels in bedeutend geringerem Ausmass als bei den ebenso behandel-

ten, jedoch ungekühlten Tieren. (KP :  $13,1 \pm 1,8$ , APP :  $23,5 \pm 4,0$ , Glyk. :  $346 \pm 5,3$  mg %).

Dies weist darauf hin, dass Hypothermie die durch Hypoxie bedingte Abnahme der energiereichen Phosphorverbindungen und des Glykogens vermindern kann.

Á. SZENDEI, J. KOMÁROMI, G. ERDÉLYI, L. GYERMEK

III. MEDIZINISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT UND FORSCHUNGSINSTITUT DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE, BUDAPEST

### Wirkung des Rhodans auf die Aminoxydase-Aktivität der Rattenleber

Es ist bekannt, dass die Aminoxydase (AO) bei der Spaltung der Pressoramine (Adrenalin und Noradrenalin) eine Rolle spielt. *Spinks* und *Burn* haben festgestellt, dass die Aktivität der AO durch Thyreoidektomie gesteigert, durch Fütterung mit Schilddrüse vermindert wird. Darauf beruht die gleichzeitig beobachtete Änderung der Adrenalinempfindlichkeit. In Anbetracht des Umstandes, dass Rhodan strumigen wirkt, ergab sich die Frage, ob diese Verbindung die AO-Aktivität beeinflusst.

Wir haben die AO-Aktivität von Rattenlebern nach Thyreoidektomie, Thiourazylbehandlung, Rhodanbehandlung sowie nach Rhodanbehandlung thyreoidektomierter Ratten untersucht. Wir untersuchten ferner die Beeinflussung der AO-Aktivität *in vitro* mittels Rhodan in einer Konzentration von  $10^{-5}$ . Die Bestimmung erfolgte im Warburgschen Apparat, in Phosphatpuffer, mit Tyramin als Substrat.

Im Vergleich mit der AO-Aktivität normaler Ratten war nach Thyreoidektomie die Zunahme 39%, nach Behandlung mit Methylthiourazyl 22%, nach Rhodanbehandlung 38%, nach Schilddrüsenentfernung mit Rhodanbehandlung 52%. *In vitro* erwies sich Rhodan als wirkungslos.

Auf Grund der Ergebnisse stellen wir fest, dass Rhodan ebenso wie Thiourazyl und Schilddrüsenentfernung die AO-Aktivität erhöht. Es wäre gewagt, auf Grund dieser Ergebnisse zu behaupten, dass gleichzeitig erhöhter Abbau der Pressoramine und Blutdrucksenkung erfolgt, da wir ja die Rolle der Pressoramine bei der Hypertoniekrankheit nicht kennen.

Der Angriffspunkt antihypertonischer Mittel kann theoretisch zentral oder peripher sein. Es wäre denkbar, dass eine Wirkung auch auf dem Wege der erhöhten AO-Aktivität erfolgt. Zum Vergleich untersuchten wir die Wirkung einiger Mittel (Hydergin, Protoberatrin, Dibenamin) auf die AO-Aktivität sowohl *in vitro* wie *in vivo*, doch haben die letzterwähnten Mittel keine Änderung der AO-Aktivität verursacht.

B. ROHNY, M. BAUMANN, A. FISCHER, GY. LAMM.

III. MEDIZINISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, ELEKTRONENMIKROSKOPISCHES LABORATORIUM DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN UND INSTITUT FÜR ERNÄHRUNGSWISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

## Vergleichende Untersuchungen der Serum- und Harneiweisskörper bei Nephrose

Verfasser haben wiederholt vergleichende Untersuchungen der Serum- und Harneiweisskörper bei 10 Fällen von Nephrose Erwachsener durchgeführt. Die wichtigsten Ergebnisse waren: die *elektrophoretische Untersuchung* des Serums zeigte die bekannten Verschiebungen. Das Harneiweiss ergab im *Tiselius-Apparat* 3 Komponenten, deren stärkste (65—90 %) eine wesentlich grössere Wanderungsgeschwindigkeit hatte als das Serumalbumin; dieser Umstand lässt auf eine abweichende chemische Struktur schliessen. In der *Ultrazentrifuge* erwies sich das Harneiweiss als nahezu homogen, die Molekulargewichte schwankten zwischen 65,000—75,000. Unter den *Aminosäuren* ergab die polarographische Bestimmung des *Cystins* die auffallendsten Resultate: der Cystingehalt des Serumeiweisses war auffallend niedrig, meist niedriger als der des Globulins, der des Harneiweisses auffallend hoch, höher als der des Albumins. Die Tryptophan- und Glykoproteidwerte des Harneiweisses waren auffallend niedrig, die Glykokollwerte lagen zwischen den Werten des Albumins und Globulins. Auf Grund der Versuchsergebnisse besteht bei der Nephrose einerseits eine Paraproteinämie, andererseits sind die Harneiweisskörper mit den Serumeiweisskörpern nicht in jeder Hinsicht identisch. Entweder handelt es sich um Serumalbumin, welches während der Nierenpassage chemisch verändert wird, oder um den Zerfall grossmolekulärer Serumeiweisskörper. In Anbetracht des relativ hohen Molekulargewichtes des Harneiweisses ist der Mechanismus der Proteinurie immer noch ein ungelöstes Problem. Die simplifizierende Erklärung des Nephrosesyndroms durch die Annahme einer erhöhten Nierendurchlässigkeit für das unveränderte Serumalbumin ist nicht haltbar.

E. GÓTH, L. LENGYEL, E. BENCZE, C. SÁVELY, A. MAJSAY

MARGIT-SPITAL, BUDAPEST

## Die Rolle der Aminosäuren in der Auslösung der Hormonsekretion

In unseren früheren Untersuchungen wiesen wir die Rolle des Hypophysenvorderlappens (durch die Schilddrüse) in der Desaminierung der Aminosäuren nach. Unsere weiteren Untersuchungen gingen von der Umkehrung der Frage aus: wir untersuchten nicht die Wirkungen der verschiedenen Hormone auf die einzelnen Phasen des Stoffwechsels, sondern die Wirkung der Nährmittelkomponente auf die Hormonsekretion. Wir nehmen an, dass wenn die

Hypophyse im Eiweissstoffwechsel eine Rolle spielt, die resorbierenden Eiweisse in der Hypophyse Hormonsekretion auslösen.

Um uns dieser Frage zu nähern, untersuchten wir die verschiedenen Wirkungen von Eiweiss und verschiedenen Aminosäuren am Menschen und in Tierversuchen :

1. Beim Menschen verursachte das Verzehren von Eiweissen 5 gekochter Eier oder 2 g Aminosäure Eosinopenie. Bei normalen Ratten verursachte durch Magensonde verabreichte 0,02 g Leuzin, Valin, Tyrosin, Tryptophan oder Phenylalanin Eosinopenie, während Glykokoll, Alanin, Histidin, Glutaminsäure, Isoleuzin wirkungslos waren. Bei adrenaletomierten Ratten änderte sich die Zahl der Eosinophilen nicht.

2. Wir versuchten das mobilisierte Hormon vom Menschen auf das Tier zu übertragen. Vier Stunden nach Eiweissaufnahme entnommenes menschliches Serum (2 ml) verursachte in normalen Ratten Blutzuckererhöhung (durchschnittlich 24%), während bei adrenaletomierten Ratten Eosinopenie (durchschnittlich -59%) zustande kam, ohne vorherige Zufuhr von Eiweiss entnommenes menschliches Serum jedoch wirkungslos blieb.

3. Zweieinhalb Stunden nach i. v. Verabreichung von 0,40 g Leuzin oder Valin war der Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren von normalen hungernden Ratten signifikant niedriger als nach Verabreichung von physiologischer NaCl-Lösung. Ausserdem fanden wir an — laut *Weiss, Gláz, Vasenszky* und *Gáti* — rückenmarkdurchschnittenen Ratten, dass Leuzin und Valin mit der vorher herausgenommenen Nebenniere verglichen in der anderen Nebenniere eine signifikante Ascorbinsäureverminderung verursacht. (Die Rückenmarkdurchschneidung verhindert, dass das Entfernen der ersten Nebenniere in der anderen Nebenniere Ascorbinsäureverminderung verursache.)

4. Nach täglicher s. c. Verabreichung von 0,02 g Valin, Tyrosin, Leuzin oder Methionin fanden wir nach 10—14 Tagen an infantilen weiblichen Ratten eine Anschwellung des Uterus und der Ovarien, deren Gewicht sich den Kontrolltieren gegenüber verdoppelte, hämorrhagische Follikel waren sichtbar, in einem Fall sogar ein Gelbkörper. Das Uterusepithel der behandelten Tiere war viel höher und enthielt viel mehr Drüsen als das der Kontrollen. Sämtliche Ratten waren an einer Diät ohne tierisches Eiweiss gehalten.

Die Versuche scheinen die Voraussetzung zu bestätigen, dass die resorbierten Nahrungsmittel, besonders die Eiweissstoffe, einen akuten physiologischen Reiz der Hormonsekretion auslösen. Auf Grund unserer Untersuchungen könnte die spezifische dynamische Wirkung der Eiweisse erklärt werden (Auslösung der Thyreotropin-Sekretion in der Hypophyse).



# PHARMAKOLOGIE

## Vorträge ungarischer Verfasser

V. SZÁSZ, E. KOMLÓS

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Die Rolle der Leber im Synergismus der Analgetika und Parasympathomimetika

In einer vorangehenden Arbeit hatten wir nachgewiesen, dass die isolierte Säuger- (Ratten-) Leber die analgetische Aktivität der durch die Leber strömenden Morphin-, Methadon- und Dolantin-Lösungen um 40–70% herabsetzt. Die Zugabe von  $5,10^{-8}$  Prostigmin zur Analgetikum-Lösung hemmt diese wirkungssenkende Funktion der Leber.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir *in vivo* die Rolle der Leber im Synergismus der Analgetika und Parasympathomimetika. Nachdem wir die schmerzstillende Wirkung einer Dosis Morphin, Methadon und Dolantin für sich allein und zusammen mit 0,1 mg/kg Prostigmin für jedes Analgetikum an 3 jeweils 10 Ratten enthaltenden Gruppen bestimmt hatten, verursachten wir mit  $\text{CCl}_4$  Leberschädigung und nahmen die obigen Untersuchungen unter diesen Umständen nochmals vor. Die Leberschädigung war in sämtlichen Tieren aufgetreten, und ihr Zustandekommen ist histologisch nachgeprüft worden (II. Pathologisch-Anatomisches Institut). Die Ergebnisse zeigten, dass die schmerzstillende Wirkung der Analgetika an den lebergeschädigten Tieren wesentlich zugenommen hatte, während gleichzeitig die synergisierende Wirkung des Prostigmis aufhörte.

In der zweiten Versuchsserie fanden wir an weissen Mäusen, dass Prostigmin die schmerzstillende Wirkung von Morphin nur dann synergisiert, wenn die beiden Mittel ungefähr zu gleicher Zeit verabreicht werden; geben wir Prostigmin 23 Minuten später als Morphin, so nimmt dessen schmerzstillende Wirkung — gegenüber den Kontrollen, die nur Morphin erhielten und bei denen diese Morphindosis eine etwa eine Stunde lang nicht abnehmende Analgesie hervorruft — nicht zu.

Diese Versuchsergebnisse erklären wir auf die Weise, dass Prostigmin die Wirkung der Analgetika dadurch steigert, dass es in der Leber diejenigen Enzymprozesse hemmt, durch deren normale Funktion ein Teil der Analgetikum-Moleküle inaktiviert wird; so gelangen mehr in aktivem Zustand befindliche schmerzstillende Moleküle zu den schmerzstillenden Rezeptoren, was eine erhöhte Wirkung zur Folge hat. Nur auf diese Weise lässt sich auch die Tatsache erklären, dass Prostigmin mit Morphin nur dann zu synergisieren vermag, wenn

die zwei Mittel gleichzeitig verabreicht wurden; wird Prostigmin später gegeben, so hat sich die Metabolisierung des Morphins bereits zu einem wesentlichen Teil vollzogen, so dass das Prostigmin daran nichts mehr zu ändern vermag.

I. PATAKY, K. A. PFEIFER, L. SZPORNY

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Weitere Untersuchungen an peritonealen Hemmungsrezeptoren

In der vorangegangenen Arbeit hatten wir mitgeteilt, dass parasymphatische Erregungsmittel (Doryl-Pilocarpin) bei i. p. Verabreichung die durch Aktedron verursachte motorische Erregung hemmen. Diese Wirkung lässt sich mit Papaverin nicht, mit Atropin (0,1 mg/100 g) jedoch vollständig aufheben, so dass also nicht der Darmspasmus, sondern irgendein anderer cholinergischer Mechanismus für die Hemmungswirkung verantwortlich ist. Auch Histamin ist wirkungslos, das Ausbleiben der Aktedron-Wirkung wird also nicht durch eine allgemeine peritoneale »Erregung« verursacht.

Den neuralen Ursprung der Hemmung bestätigt die Tatsache, dass Procain (Novocain) in einer Menge von 5 mg/100 g i. p. die Doryl- und Pilocarpin-Wirkung aufhebt.

Unverändert bleibt die Hemmungswirkung der Parasympathomimetika an Ratten bestehen, bei denen beide Vagi durchschnitten wurden, dagegen bleibt sie vollkommen aus an Tieren, an denen der Splanchnicus durchschnitten bzw. das Ggl. coeliacum extirpiert wurde.

Hiernach halten wir es für wahrscheinlich, dass sich in der Peritonealhöhle von Ratten cholinerge Rezeptoren befinden, deren afferente Bahn im Splanchnicus verläuft.

I. BONTA, V. GYÖRVÁRY

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Zentrale Erregungswirkungen der Verbindungen vom Typ der Fluoressigsäure

Durch Verbindungen vom Typ der Fluoressigsäure verursachte Krämpfe treten an Ratten nach längerer Latenzzeit auf als an Hunden. In unseren Versuchen erhöhten sowohl Theophyllin als auch Hydrieren die durch Fluoressigsäure verursachte Krampfbereitschaft an der Ratte. Während jedoch das Hydrieren ohne Einfluss auf die Latenzzeit war, wurde diese auf Einwirkung von Theophyllin um 50% kürzer. Mit dieser letzteren Methode untersuchten wir, wie die krampfhemmenden Mittel die durch Fluoressigsäure hervorgerufenen Krämpfe beeinflussen. Seveal wehrte die Krämpfe hervorragend gut ab,

und nach einer LD<sub>75</sub>-Dosis von Fluoressigsäure verhinderte es auch das Eingehen der Tiere. Weit schwächer wirkten Phenuron, Diphedan und Kreatinin. Tridion und Glycerinmonoazetin, welch letzteres nach Literaturangaben die Wirkung der Fluoressigsäure spezifisch antagonisiert, erwies sich in unseren Versuchen als völlig wirkungslos. Sevalal vermochte auch noch bei 1,5facher LD<sub>100</sub> Fluoressigsäure die Krämpfe in hohem Masse abzuwehren, konnte aber das Eingehen der Tiere hierbei nicht mehr verhindern.

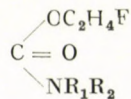
In unseren Versuchen brachte die Fluoressigsäure an der Ratte eine wesentliche Temperatursenkung zustande, die in jedem Falle vor dem Erscheinen der Krämpfe eintrat. Diese Temperatursenkung lässt sich mit subnarkotischen Mengen von Veronal und Sevalal abwehren und ist nach unserer Annahme eine Folge der Erregung des Abkühlungszentrums.

F. HERR, J. BORSI, GY. OLÁH, A. PAVLÁTH

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT UND ORGANISCH-CHEMISCHES  
INSTITUT DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

### Fluor-Urethane

Die mitosehemmende Wirkung des Urethans ist bekannt. Deshalb stellen wir Urethane her, in denen wir ein Wasserstoffradikal mit Fluor substituieren. Diese Verbindungen haben sich gegen das Karzinom der Maus und Ratte als wirksam erwiesen (*Sellei, Oláh, Eckhardt*). Wir untersuchten die pharmakologische Wirkung dieser Verbindungen. Ihre allgemeine Strukturformel ist



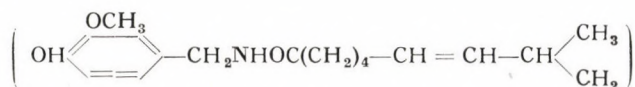
wobei R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> verschiedene Substitutionen darstellen. Wir bestimmten ihre Toxizität an Ratten und Mäusen durch s.c. und i.v. Verabreichung. Am meisten toxisch ist Fu2, bei der R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> entspricht. Bei allen Verbindungen fällt auf, dass die Tiere nach einer ziemlich langen Latenzzeit (2–3 Tage) zugrunde gehen. Bei Fu2 z. B. vernichtet die Mäuse auch das 20fache der letalen Dosis bei i. v. Verabreichung im Durchschnitt erst nach 22 Stunden. Ferner machten wir Untersuchungen am Blutdruck der Katze, am isolierten Froschherzen und am Kaninchendarm, an denen wir jedoch keinerlei pharmakologische Wirkung der Fluor-Urethane nachzuweisen vermochten. Diese Tatsache sowie die bei der Toxizität beobachtete lange Latenzzeit weisen darauf hin, dass die Fluor-Urethane selbst nicht toxisch sind, sondern dass aus ihnen im Organismus ein toxisches Produkt entsteht. Am wahrscheinlichsten erscheint die Annahme, dass sich von den Fluor-Urethanen Fluor-Äthanol abspaltet,

hieraus durch weitere Oxydation Fluoressigsäure entsteht und diese die toxische Wirkung ausübt. Die Fluor-Urethane enthalten Fluor-Äthanol in Esterbindung. Wir nahmen an, dass diese Esterbindung im Organismus von einer Esterase gespalten wird. Diese Annahme wird durch unsere Versuche bestätigt, welche erwiesen, dass die Ratten nach Lähmung der Esterasen (mit DFP) die letale Dosis von Fu2 überleben.

L. GYÖRGY, J. PÓRSZÁSZ, K. GIBISZER-PÓRSZÁSZ, E. ZSIGMOND  
PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Atmungs- und Kreislaufwirkungen des Capsaicins (*Capsicum annuum*)

Capsaicin



löst i. v. verabreicht (50–100  $\gamma$ /kg) an Hund und Katze den *Bezold–Jarisch-Reflex* (BJR) aus, d. h. es verursacht Apnoe (5–45), Blutdrucksenkung und Bradykardie. Nach Abklingen dieser Symptome treten starke Blutdruckerhöhung und Atmungszunahme auf (Vasopressor-Wirkung: 1/20 Adrenalin-, Atmungszunahme: 5–10fache Lobelin-Aktivität). Die Blutdrucksenkung und Bradykardie werden durch Atropin, TEA und Hexamethonium ( $\text{C}_6$ ) sowie durch Vagustrennung gehemmt, die Apnoe jedoch nur durch Trennung der Vagi. Die den BJR hervorrufenden Fasern verlaufen in der Katze überwiegend im rechten Vagus. Intracarotideal verabreicht tritt der BJR nicht auf, sondern es kommen nur Atmungszunahme und Blutdruckerhöhung zustande. Die Atmungszunahme wird durch Kokain-Infiltration des Sinus caroticus nicht gehemmt, die durch Lobelin verursachte Atmungszunahme dagegen wird gehemmt. Intrazisternal rufen bereits 2,2  $\gamma$ /kg Capsaicin kräftige Blutdruckerhöhung und Atmungszunahme hervor. Diese Blutdruckerhöhung wird durch  $\text{C}_6$  gehemmt.

Auch an der dekapitierten Katze erhöht i. v. gegebenes Capsaicin den Blutdruck, der sich weder mit einem Adrenolytikum (F933) noch mit ganglienblockierenden Mitteln (TEA,  $\text{C}_6$ ) hemmen lässt. Am Kaninchenohr (nach *Pissemsky–Krawkow*) und an der isolierten Froschextremität (*Trendelenburg*) verursacht es dagegen keine Vasokonstriktion. Die vorstehend beschriebenen Capsaicin-Wirkungen lassen sich nicht auf Histamin-Wirkung zurückführen. Capsaicin übt demnach auf das Atmungs- und vasomotorische Zentrum eine starke Reizwirkung aus.

L. ISSEKUTZ, P. HAJDU, J. PÓRSZÁSZ

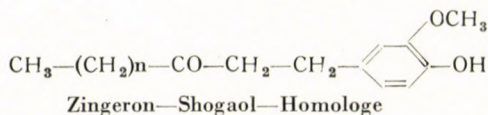
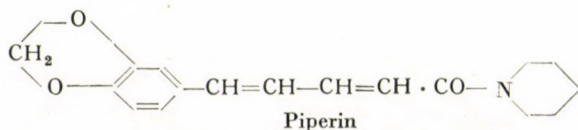
PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Der Zusammenhang zwischen der brennenden Eigenschaft des Capsaicins und seiner Wirkung auf die Atmung und den Blutkreislauf

Capsaicin steigert die Atmung stark und löst den *Bezold-Jarisch*-Reflex aus. Es ergab sich die Frage, ob diese Wirkung von der Struktur des Moleküls oder von der brennenden Eigenschaft abhängig sei.

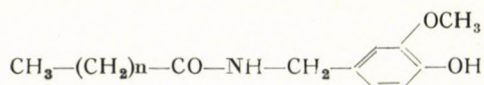
Um dies zu entscheiden, stellten wir die folgenden Verbindungsgruppen her:

I. Bekannte, vom Capsaicin strukturell abweichende Stoffe mit sehr scharf brennender Eigenschaft.



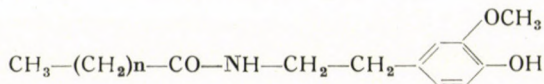
Diese steigerten die Atmung nicht und entfalteten keine Wirkung.

II. Homologe von Capsaicin: Die Azylderivate von Vanillinamin mit gesättigter und ungesättigter aliphatischer Säure:



Diese besitzen dem Capsaicin ähnlich eine scharf brennende Eigenschaft und steigern ähnlicherweise die Atmung.

III. Azylderivate von Homovanillinamin mit den im II. Punkte angeführten Säuren:



Diese steigern die Atmung, obwohl sie überhaupt nicht brennend wirken.

Unsere Versuche beweisen, dass die auf den Blutdruck ausgeübte und atmungsteigernde Wirkung von Capsaicin nicht mit der brennenden Eigenschaft zu erklären ist, sondern dass sie von der Struktur der Phenylgruppe abhängt. Die Schärfe wird hingegen durch die Entfernung zwischen Nitrogen und Phenylwurzel bestimmt.

## Resorptionsverhältnisse der Digitalisglykoside

Die Resorption der Digitalisglykoside kann an der Katze oder am Meerschweinchen nach der von *Issekutz sen.* beschriebenen Methode untersucht werden. Diese Methode besteht darin, dass man die i. v. toxische Dosis in den Dünndarm der Katze einspritzt und sodann nach 3—6 Stunden i. v. titriert. Die Differenz zwischen dem unter normalen Verhältnissen und auf diese Weise gewonnenen Titrierungswert ergibt die resorbierte Menge. Mit diesem Verfahren kann jedoch auf die Resorption der Glykoside nur indirekt gefolgert werden; darüber, was mit den Glykosiden im Darm oder in der Leber geschieht, vermögen wir uns nicht zu orientieren. Dies kann nur mit einer direkten Methode in der Weise festgestellt werden, dass wir aus dem Darm die nicht resorbierte Glykosidmenge quantitativ nachweisen.

Zum Nachweis der Glykoside aus dem Darm habe ich eine Methode ausgearbeitet. Die aus dem Darm nicht resorbierten Glykoside werden nach entsprechender Reinigung kolorimetrisch quantitativ bestimmt und die auf diese Weise gewonnenen Werte mit den bei der i. v. Titrierung erhaltenen Ergebnissen verglichen.

Es konnte festgestellt werden, dass innerhalb von 3—6 Stunden 85% des Digitoxins resorbiert werden; die nicht resorbierten 15% vermochte ich aus dem Darm nachzuweisen. Nach dem Ergebnis der Titrierung wird von Digilanid C nur 25% resorbiert; wenn jedoch aus der im Darm nachweisbaren Menge auf das Ausmass der Resorption Schlussfolgerungen gezogen werden, sind 45% der verabreichten Glykosidmenge resorbiert worden.

Im Hinblick darauf, dass Lanataglykoside rasch eliminiert werden, ist anzunehmen, dass der i. v. Titrierungswert deshalb niedriger ist als die in Wirklichkeit resorbierte Menge, weil ersterer die während der Dauer der Resorption vor sich gehende Elimination nicht in Betracht zieht.

J. BORSI, F. HERR, GY. PATAKY

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Wirkung der Umwelttemperatur auf die Toxizität der Analgetika

In einer früheren Arbeit hatten wir festgestellt, dass die Toxizität synthetischer Analgetika an Mäusen in hohem Masse von der Temperatur der Umgebung abhängt, da sie bei 18° C annähernd dreimal weniger toxisch wirken als in einer Umgebung von 29° C.

In der vorliegenden Arbeit setzten wir uns das Ziel, die Ursache der Toxizitätsdifferenz bei Kälte und Wärme zu ermitteln. Zu diesem Zweck nahmen wir

mit der kolorimetrischen Methode aus den Organen von weissen Mäusen und Ratten, die bei 18° C und 29° C gehalten wurden, Depridol- und Hexalgon-Bestimmungen vor.

Wir stellten fest, dass im Gehirn von Ratten, die bei 29° C gehalten und mit 20 mg/kg Depridol behandelt wurden, um 55% mehr Depridol nachgewiesen werden kann als im Gehirn der mit derselben Dosis behandelten und bei 18° gehaltenen Ratten. Dementsprechend wurde im Gehirn von den in Wärme gehaltenen Mäusen auch um 40% mehr Hexalgon festgestellt, als in dem der in Kälte gehaltenen Tiere.

In weiteren Untersuchungen fanden wir, dass die im Gehirn vorhandene höhere Konzentration des Pharmakons die Toxizitätsdifferenzen zwischen den kalt und warm gehaltenen Tieren nicht erklärt. Wenn wir nämlich den in der Kälte und Wärme gehaltenen Tieren die dort festgestellte DL<sub>50</sub> (gleichwirkende Dosis) eingeben, erreicht die Konzentration des Analgetikums im Gehirn der in Kälte gehaltenen Tiere nahezu das Vierfache der Konzentration der in Wärme gehaltenen Tiere. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die am Angriffspunkt vorhandene höhere Konzentration des Pharmakons nicht unbedingt eine stärkere Wirkung bedeutet.

Die Ursache des Unterschiedes in der Toxizität suchend, gingen wir von der Beobachtung aus, dass sich die bei 18° C gehaltenen Tiere auf Einwirkung der synthetischen Analgetika sehr abkühlen (auf 20–22° C). Im folgenden suchten wir eine Antwort auf die Frage, was die Abkühlung der Tiere verursacht. Wir führten daher Grundumsatzmessungen an Tieren in kalter und warmer Umgebung durch. Die Ergebnisse zeigen, dass die synthetischen Analgetika den Stoffwechsel der Tiere bei 18° C stark herabsetzen, während sie diesen bei 29° C kaum beeinflussen.

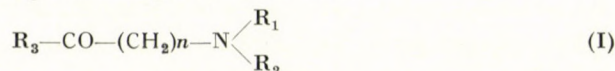
Unserer Ansicht nach ist die verschiedene Toxizität bei 18° C und 29° C darauf zurückzuführen, dass der Stoffwechsel bei 18° C abnimmt und der Organismus bei geringerem Zellstoffwechsel nur von einer grösseren Menge des Analgetikums vergiftet wird.

J. PÓRSZÁSZ, K. NÁDOR, R. PADÁNYI, K. GIBISZER-PÓRSZÁSZ

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

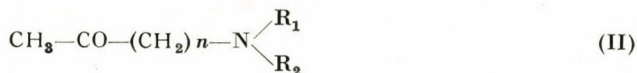
### Tertiäres N enthaltende Verbindungen mit Nikotin- und Antinikotinwirkung

Verbindungen mit der folgenden allgemeinen Formel

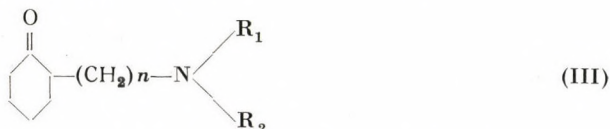


in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> Me<sub>2</sub> oder Et<sub>2</sub> oder Piperidin usw. entsprechen, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N = 2. oder 3. und R<sub>3</sub> Aryl, sind von Antinikotinwirkung, d. h. sie hemmen an der Maus

oder am Kaninchen die durch Nikotin verursachten Konvulsionen und schützen die Tiere vor der letalen Nikotindosis. Die Substitution von  $R_3$  durch eine Alkyl-Gruppe, z. B.



führt zur entgegengesetzten Wirkung; in diesem Falle erhöhen die Verbindungen den Blutdruck, steigern die Atmung, erregen die vegetativen Ganglien und haben eine nikotinartige Wirkung. Im Gegensatz zum Nikotin ist ihre ganglienblockierende Wirkung unbedeutend. Herz und Kreislauf schädigen sie nicht. Wir haben auch festgestellt, dass zur Erreichung einer ähnlichen Wirkung auch die CO-Gruppe in den Ring aufgenommen werden kann.



Die Untersuchung von mehr als 50 analogen Verbindungen wies ausnahmslos diesen regelmässigen Zusammenhang auf. Die Verbindungen vom Typ II und III antagonisieren demnach die Wirkungen der Verbindungen vom Typ I.

Die Verbindungen sind geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, die sich auf das extrapyramidale Nervensystem lokalisieren, ferner zur Bekämpfung der Lähmung des Atmungs- und des vasomotorischen Zentrums.

Die wirksamsten Verbindungen aus der I. Gruppe sind zweimal aktiver als Parpanit, während diejenigen, die aus der II. und III. Gruppe abgeleitet werden können, viermal stärker wirken als Corediol und nahezu die gleiche Aktivität besitzen wie Lobelin.

K. NÁDOR, L. GYERMEK

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT UND FORSCHUNGSINSTITUT DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE, BUDAPEST

### Parasympathikuslähmende quaternäre Ammonium-Derivate ohne Tropangerüst

Im Zusammenhang mit den quaternären Ammonium-Verbindungen mit Tropangerüst hatten wir früher festgestellt, dass die ursprünglich über parasympathikuslähmende Eigenschaften verfügenden Verbindungen durch Ausbau der aralkyl-quaternären Gruppe zu Derivaten umgestaltet werden konnten, welche selektive ganglienhemmende bzw. Kurare-Eigenschaften besitzen. Wir untersuchten, wie sich verschiedene gleichfalls parasympathikuslähmende Verbindungen ohne Tropangerüst vom Gesichtspunkt der anticholinergen Wirkungen bei



einer Veränderung der Struktur der quaternären Gruppe verhalten. Über die praktischen Möglichkeiten hinaus berührt diese Untersuchung auch eines der grundlegenden Probleme der Arzneimittelforschung, nämlich die Frage, ob die durch die Modifikation des Moleküls zustande gekommene neue Wirkung durch die ursprüngliche Wirkung des Moleküls in Erscheinung tritt.

Zu diesem Zweck bereiteten wir Äther und Ester verschiedener Aminoalkohole sowie basische Säureamide und deren quaternäre Derivate und untersuchten diese. Es konnte festgestellt werden, dass im Gegensatz zu den Alkaloiden mit Tropangerüst die schwache, vegetative Ganglien lähmende Wirkung dieser Verbindungen durch Einführung von Aralkyl-Quaternären nicht erhöht wird, während ihre parasymphathikuslähmende Wirkung ähnlich wie bei den Verbindungen mit Tropangerüst abnimmt. Auch ihre kurareartige Wirkung ist sehr schwach.

Die Ergebnisse bestätigen einerseits unsere frühere Auffassung, dass die Wirkungen auf die vegetativen Ganglien und auf die motorischen Endplättchen auf stereospezifische Weise zur Tropanstruktur gehören, und geben gleichzeitig auch eine Antwort auf die vorhin erwähnte Frage: die Wirkung gehört zur chemischen Struktur, die ursprünglichen Eigenschaften des Grundmoleküls sind auf die neu entwickelte Wirkung ohne Einfluss.

L. GYERMEK, GY. FEKETE, I. LÁZÁR

FORSCHUNGSINSTITUT DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE, BUDAPEST

### Beiträge zur Frage der Inaktivierung verschiedener ACTH-Präparate

Um das Ausmass des ACTH-Abbaus in den Geweben festzustellen, wurden teils an cortisonvorbehandelten 80–120 g schweren männlichen Ratten durch Feststellung der Verminderung des Ascorbinsäuregehaltes der Nebenniere, teils an 10–12tägigen Ratten mit der Thymusatrophie-Methode Untersuchungen vorgenommen.

Nach Literaturangaben ist zur signifikanten Abnahme des Ascorbinsäuregehaltes der Nebenniere bei subkutaner Verabreichung je Präparat eine 18–1250-fach grössere ACTH-Dosis nötig als intravenös. Dieser Quotient (subkutane Dosis für cortisonvorbehandelte Ratten dividiert durch die intravenöse Dosis für dekapitierte Ratten) variierte zwischen 50 und 450. Wir stellten fest, dass wenn ACTH in 10%iger Gelatine subkutan gegeben wird, seine Schutzwirkung nur bei peptidartigen, stärker abgebauten Präparaten in Erscheinung tritt.

Beim Thymus-Atrophie-Test gaben wir täglich eine Einzeldosis ACTH in physiologischer Kochsalzlösung, vermochten aber eine 50%ige Gewichtsab-

nahme des Thymus nur mit sehr grossen Mengen — 5—30 mg je Tier — zustande zu bringen. Die Inaktivierung von ACTH-Präparaten konnte im Muskelbrei von den Organophosphor-Verbindungen mit DFP, von den anorganischen Phosphaten mit Zinkphosphat gehemmt werden. Wenn wir bei dem Thymusatrophie-Test mit Zink und Cupri-Verbindungen eine langsame Resorption sicherten und die Inaktivierung hemmten, konnte — je nach dem Charakter der Stoffe — bei jeder Substanz eine 10—30fache Wirkungssteigerung hervorge-rufen werden.

P. KERTAI, J. GYÖKÖSI, GY. LUDÁNY

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Die Wirkung von Cortison und ACTH auf die Zuckerresorption aus dem Darm

Seit den Untersuchungen von *Verzár* und seiner Schule ist es bekannt, dass die verminderte Zuckerresorption von Tieren mit exstirpierten Nebennieren durch DOCA restituiert werden kann. Nach der Entdeckung des Cortisons als Glukokortikoids erhob sich die Frage, was für eine Rolle das ACTH-Cortison-System in der Zuckerresorption spielt bzw. in welchem Verhältnis es zu DOCA bezüglich der Zuckerresorption steht. Zur Klärung dieser Fragen wurde an 100 Ratten in mehreren Gruppen unter verschiedenen Versuchsverhältnissen die Resorption der Glukose aus dem Darm bestimmt. Zur Untersuchung der Resorption wurde die Methode von *Verzár* angewandt, während die Bestimmung des Zuckers nach dem Verfahren von *Somogyi* erfolgte. Die erhaltenen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen.

1. Cortison (2,5 mg/Tier während 5 Tagen) restituiert bei Tieren mit exstirpierten Nebennieren nur zum Teil die Resorption des Zuckers aus dem Darm.

2. Wird das Cortison zusammen mit einer allein wirkungslosen Dosis DOCA (1 mg/Tier während 5 Tagen) angewandt, so lässt sich eine vollständige Restitution erzielen.

3. Bei intakten Tieren bleibt die Verabreichung einer kleineren Dosis Cortison (1 mg/Tier während 3 Tagen) ohne Wirkung auf die Zuckerresorption, während eine grössere Dosis (2,5 mg/Tier während 5 Tagen) diese verringert (—12%).

4. ACTH in einer einmaligen kleineren Dosis (5—20 $\gamma$ /100 g i. v.) erhöht die Resorption der Dextrose um 10%, in einer grösseren Dosis (1—3 mg/100 g i. v.) um 17%.

Die Auswertbarkeit dieser Versuchsergebnisse wird durch statistische Berechnungen bestätigt.

F. FORGÁCS, L. HAJDU

LANDESINSTITUT FÜR RHEUMA UND BALNEOLOGIE, BUDAPEST

## Untersuchungen über die biologische und klinische Wirksamkeit von ACTH-Präparaten

Nach verschiedenen Verfahren hergestellte ACTH-Präparate wurden auf ihre biologische und klinische Wirksamkeit untersucht. Die biologische Wirksamkeit wurde nach dem Sayer'schen Originalverfahren an hypophysectomierten Ratten auf Grund der Abnahme des Vitamin C-Gehaltes der Nebenniere ermittelt. Die klinische Wirksamkeit stellten wir an Kranken mit chronischer Polyarthrit auf Grund der klinischen Besserung, aus der Veränderung der Zahl der eosinophilen Zellen im Blut und aus der Zunahme der mit dem Harn entleerten 17-Ketosteroide fest.

In der üblichen Tagesdosierung war nur das Präparat Exacthin vom I. Typ klinisch wirksam. Das im Tierversuch über dieselbe Wirkung wie der I. Typ verfügende Präparat vom II. Typ war klinisch erst bei fünffacher Dosis des I. Typs wirksam. Das im Tierversuch fünffach aktivere Exacthin vom III. Typ, das in einer dreifachen Dosis wie der I. Typ zur Anwendung gelangte, rief noch keine klinisch bewertbare Wirkung hervor.

In Übereinstimmung mit der klinischen Wirksamkeit veränderten sich jedoch auch die tierexperimentellen Aktivitätswerte, wenn wir die biologische Wirkung der Präparate nicht nach der üblichen intravenösen Verabreichung, sondern ähnlich wie bei der klinischen Darreichung nach Einspritzung in die Gewebe untersuchten (subkutane Vitamin C-Verminderungsprobe).

Die Untersuchungen ergaben folgende Beobachtungen :

1. Zur Feststellung der klinischen Wirksamkeit kann das Vitamin C-Prinzip bei subkutaner Anwendungsweise des ACTH benutzt werden.
2. Die klinische Wirksamkeit der ACTH-Präparate wird von geweblichen Inaktivierungsfaktoren modifiziert, deren Rolle auch bei der biologischen Messung berücksichtigt werden muss.
3. Die gewebliche Inaktivierung ist bei den einzelnen Präparaten verschieden ; klinisch ist dasjenige Präparat wirksam, welches in sehr geringem Ausmass inaktiviert wird.
4. Stabilitätsfaktoren beeinflussen die Wirksamkeit des Präparates nur wenig.

S. SIMON, B. KASSZÁN

FORSCHUNGSINSTITUT DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE, BUDAPEST

## Biologische Wertbestimmung von Dextranpräparaten an Katzen

Zur biologischen Wertbestimmung von Dextranpräparaten arbeiteten wir eine Katzenmethode aus. In Evipan-Natrium-Narkose entnahmen wir

unter Einschaltung von 10minutigen Pausen insgesamt 25 ml/kg Blut. Hier-nach verabreichten wir eine dem entnommenen Blut entsprechende Dextran-menge und registrierten sodann 3 Stunden lang halbstündig den Blutdruckwert und stellten die Blutverdünnung fest. Mit dieser Methode untersuchten wir die Wirkung verschiedener Fraktionen eines hydrolysierten, für klinische Zwecke geeigneten Dextranpräparates und nach Zusammenmischung der einzelnen Fraktionen im ursprünglichen Verhältnis auch die Wirkung dieser vereinten Fraktionen. Die Wirkung der Fraktionen mit der grössten und mit der geringsten Viskosität auf den Blutdruck war weit geringer — die der letzteren auch qualitativ anders — als die vereinte Wirkung der beiden mittleren Fraktionen. Die Wirkung der Mischung der dem ursprünglichen Verhältnis entsprechend vereinigten Fraktionen auf den Blutdruck war ebenfalls bedeutend niedriger als die der mittleren Fraktionen. Die beiden mittleren Fraktionen verursachten auch die grösste Blutverdünnung. Mit dieser Methode untersuchten wir verschiedene Dextranpräparate. Die biologische Wirkung des ungarischen Dextrans war der Wirkung ausländischer Dextrane gleichwertig.

GY. FEKETE, G. LÁZÁR, L. GYERMEK

FORSCHUNGSINSTITUT DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE, BUDAPEST

## **Das Schicksal verschiedener Dextranarten im Organismus**

F. OBÁL, Á. KELEMEN, GY. FESZT, S. FAIL

INSTITUT FÜR PHARMAKOLOGIE UND PATHOLOGISCHE PHYSIOLOGIE DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, MAROSVÁSÁRHELY, UND STAATLICHES FORSCHUNGSINSTITUT FÜR NEUROCHIRURGIE, BUDAPEST

## **Die Rolle des Nervensystems in der temperatursenkenden Wirkung der Mutterkornalkaloide und des Novocains**

In früheren Versuchen hatten wir an Ratten und Meerschweinchen auf die Wirkung verschiedener die Körpertemperatur verändernder Mittel bedingte Reflexe aufgebaut. Bei Mitteln, die auf die Gehirnrinde wirken (Aktedron), nimmt im Laufe der Assoziationen die Wirkung zu, das Ergebnis des bedingten Reflexes ruft eine mit der pharmakologischen Wirkung des Mittels übereinstimmende Temperaturerhöhung hervor, während für den bedingten Reflex die Gesetze der Hemmungen gelten. Zwischen der Wirkung der kleinen und grossen Dosis dieser Mittel besteht nur eine quantitative Differenz.

Bei den Mitteln, die ihre Wirkung auf einem niedrigeren Nervengebiet oder in den peripheren Geweben ansüben, nimmt im Laufe der Assoziationen die Wirkung ab und kann schliesslich sogar entgegengesetzt werden. Der bedingte Reflex ruft eine zur pharmakologischen Wirkung des Mittels gegensätzliche Veränderung hervor. Das Gesetz der Hemmungen kommt auch hier zur

Geltung (Tetracor, alpha-Dinitrophenol). Zwischen der Wirkung der kleinen und grossen Mengen dieser Mittel ist ein quantitativer Unterschied zu beobachten.

Nach dem heutigen Standpunkt der Pharmakologie üben die natürlichen und Dihydro-Secalekaloide sowie Novocain ihre temperatursenkende Wirkung durch einen ähnlichen Wirkungsmechanismus aus wie die letztgenannte Gruppe. Infolgedessen ist zu erwarten, dass das Ergebnis des bedingten Reflexes der pharmakologischen Wirkung des Mittels entgegengesetzt und der Abwehrfunktion der Gehirnrinde entsprechend sei.

Der auf die temperatursenkende Wirkung von Ergotoxin (Ergam) und Dihydroergotoxin (Redergam) aufgebaute bedingte Reflex ruft tatsächlich Temperaturerhöhung hervor. Hierfür zeugt im Einklang mit vorstehenden Ausführungen auch der Umstand, dass die Wirkung des Mittels im Laufe der Assoziationen abnimmt und dass die Tiere auf kleine Mengen mit Temperaturerhöhung, auf grössere Mengen dagegen mit Temperatursenkung reagieren.

Bei Assoziationen mit einer grösseren Novocaindosis nimmt die Temperatursenkung allmählich zu. Das Ergebnis des nach der 10. und 15. Assoziation ausgelösten bedingten Reflexes stimmt mit der pharmakologischen Wirkung des Mittels überein, d. h. es tritt Temperatursenkung ein. Dies spricht dafür, dass im Hervorrufen der temperatursenkenden Wirkung des Novocains die Gehirnrinde aktiv teilnimmt.

Die schützende und ausgleichende Funktion der Gehirnrinde verstärkt sich erst nach 20 Assoziationen in solchem Ausmass, dass hiernach der bedingte Reflex als Temperaturerhöhung in Erscheinung tritt.

Während der Assoziationen mit einer kleineren Dosis wird die kompensierende Gehirnrindenfunktion bereits frühzeitig verstärkt und schwächt, ja kehrt sogar die Wirkung des Mittels um, und zwar in Ratten rascher als in Meer-schweinchen. Auch als Ergebnis des bedingten Reflexes erscheint in diesen Fällen frühzeitig die kompensierende Temperaturerhöhung, und die für Novocain kennzeichnende Temperatursenkung verstärkt sich erst später, doch erhält nach mehreren Assoziationen die ausgleichende Funktion erneut das Übergewicht.

Aus den Versuchen geht also hervor, dass der Umstand, ob der Effekt des auf die Arzneimittelwirkung aufgebauten bedingten Reflexes übereinstimmend oder gegensätzlich wird, ausser dem Angriffspunkt des Arzneimittels in hohem Masse auch von der Grösse der zur Assoziation benutzten Dosis abhängt. Bei einer kleinen Dosis kommt zuerst die kompensierende Funktion und über dieser später erneut die schützende, kompensierende Funktion der Rinde zur Geltung. Bei einer grösseren Dosis vermag die kompensierende Funktion erst später wirksam zu werden, und im Anfang verstärkt sich die die Wirkung des Mittels hervorrufende Rindenfunktion. Der Typus des Nervensystems der Tiere kann im Ergebnis zeitliche und quantitative Verschiebungen hervorrufen.

Die Rolle der Rinde wird in Übereinstimmung mit den einleitenden Ausführungen dadurch erwiesen, dass Novocain im Meerschweinchen und in der Ratte sowohl in kleiner als auch in grosser Dosis Temperatursenkung herbeiführt. Die Ratte vermag die temperatursenkende Wirkung besser zu kompensieren. Das kommt darin zum Ausdruck, dass die Ratte auf 0,0004 g/100 g Novocain mit Temperaturerhöhung reagieren kann, ferner darin, dass die Temperatursenkung der Ratte nach grösseren Mengen weit geringer ist als die des Meerschweinchens. Parallel damit wirkt Novocain auf das Meerschweinchen weit toxischer als auf die Ratte.

Z. DIRNER, K. THURÁNSZKY, G. SZEGHY

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### **Pharmakologische Wirkungen des Butylsympatons**

Die Verbindung wurde nach einem eigenen Originalverfahren von Kandidat *Ö. Kovács* hergestellt. Butylsympaton ruft bei i. v. Verabreichung dauerhafte Blutdrucksenkung hervor, während welcher die durch Abklemmen der Carotis auslösbaren Kreislaufsreflexe von verminderter Intensität sind, ferner nehmen auch die durch Reizung des zervikalen Vagus und der präganglionären Fasern des Ggl. cerv. sup. auslösbare Blutdrucksenkung bzw. Nickhautkontraktion ab.

Butylsympaton setzt die Adrenalinwirkung nur an denjenigen Organen herab, deren glatte Muskulatur auf Adrenalin durch Kontraktion reagiert.

Seine Wirkung auf das periphere Nervensystem ist von allgemeinem und lähmendem Charakter: lokal angewendet unterbricht es die Leitung im zervikalen Vagus, in den präganglionären Fasern des Ggl. cerv. sup., in den motorischen Nerven und lähmt auch den peripheren sensorischen Apparat.

B. KOVÁCS, L. SZABADI, M. SZERDAHELYI, J. KOVÁCS

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### **Durch gereinigte Extrakte von Pflanzentumoren hervorrufbare dauernde Histamin-»Desensibilisierung«**

Durch wiederholte Verabreichung von antihistaminhaltigen Pflanzentumoren lässt sich die Histaminsensibilität von Meerschweinchen dauernd ausschalten.

Die Messung der Histaminsensibilität der Versuchstiere führten wir mittels Histamin-Aerosoltest durch. Wir verwendeten nur solche Tiere, die zu Beginn des Versuches in 0,5–1,5 Minuten einen subletalen Anfall (Broncho-

spasmus) erlitten. Die Histaminsensibilität der Meerschweinchen verminderte sich mit der Zahl der Behandlungen in der folgenden Weise.

(Behandlung: 30–35 mg/kg Gallusextrakt intraperitoneal verabreicht.)

1. Nach 1–3 Injektionen bleibt die Sensibilität der Tiere unverändert.
2. Nach 3–5 Injektionen stellt sich der subletale Bronchospasmus nach 3–5 Minuten ein. Wenn das Tier in diesem Stadium irgendwelches, einen geringen Reiz bedeutendes, aber sonst wirkungsloses Mittel bekommt, hält es ohne Anfall 10 Minuten im Histamin-Aerosol aus.
3. Nach 8–15 Injektionen kann man die Tiere beliebige Zeit lang (10–20–30 Minuten usw.) dem Histamin-Aerosol aussetzen, ohne dass sie einen Anfall bekämen.

Diese Tiere bleiben gegenüber Histamin ohne weitere Behandlung monatelang, meistens sogar das ganze Leben hindurch »resistent«.

Laut unseren Kontrollversuchen ist die Wirkung höchstwahrscheinlich spezifisch, da wenn man Tieren, deren Anfälle eine gleiche Zeit (0,5–1,5 Minuten) dauern, die gleiche Anzahl (10–15) Injektionen von 0,1 ml 4%igem Formalin verabreicht (die stärkste nicht spezifische Reizbehandlung), bleibt die Sensibilität unverändert.

T. VÁLYI-NAGY, B. KELENTEI, I. SZABÓ, I. TAKÁCS, Z. HALMAY, I. SZILÁGYI  
PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Pharmakologische Untersuchung von Mono- und Dinitrilderivaten

Wir untersuchten die adreno- und sympathikolytische Wirkung von 22 Mono- und Dinitrilderivaten von Verbindungen, die mit dem von uns entdeckten, sympathikolytisch wirkenden Malonsäure-dinitril verwandt sind, systematisch am Katzenblutdruck sowie an isolierten Organen und stellten folgendes fest:

1. Azetonitril hat in einer Menge von 50–150–300 mg/kg i. v. verabreicht im Verhältnis zur Grösse der Dosis eine blutdrucksteigernde Wirkung. Diese Wirkung lässt sich mit der Mobilisation des Adrenalins in der Nebenniere erklären.

2. Die Gabe von 9,5 g/kg Propionitril i. v. setzt die Wirkung von 100 gamma Adrenalin auf die von 10 gamma herab.

3. Butyronitril hemmt in einer Dosis von 0,3 g/kg die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins zu 100%, daneben übt es eine ausgeprägte Reizwirkung auf das Zentralnervensystem aus.

5. Die aliphatischen Mononitrile verfügen nach Vermehrung der Anzahl der Kohlenatome über eine adrenolytische Wirkung.

6. Obige Mononitrilderivate setzen die Körpertemperatur um 3–4° C herab.

7. Benzonitril besitzt keine adrenalinhemmende Wirkung, ja es verlängert sogar die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins.

8. Benzylcyanid hat bereits in der Dosis 20 mg/kg eine sehr kräftige adrenalinhemmende Wirkung.

9. Die Derivate Benzyloxy-propionitril und Phenylzyan-ester des Benzylzyanids verfügen nur über eine minimale Wirkungsstärke.

10. Unter den Pyridin- und Pyrimidinderivaten sind die in die Gruppe der ersteren gehörenden Nitrile adrenolytisch.

11. Von den Dinitrilderivaten hat sich weder Bernsteinsäure-dinitril noch Glutarsäure-dinitril als ausgesprochen adrenolytisch erwiesen.

12. Die Grundverbindungen von Malonsäure-dinitril — Malonsäure-ester, Malonamid und Zyan-azetamid — haben keine adrenolytische Wirkung.

13. Das Monomethylderivat des MDN besitzt pharmakodynamisch einen um 50% geringeren Wert, das Dimethylderivat hat sich als vollkommen wirkungslos erwiesen.

14. Zwischen den untersuchten Mono- und Dinitrilderivaten und den bekannten synthetischen Sympathikolytika lässt sich eine strukturelle Analogie aufstellen. Für die Wirkung ist die eine spezielle Stellung einnehmende Methylengruppe ( $\text{CH}_2$ ) verantwortlich.



# EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

## Vorträge ausländischer Gäste

J. NEEDHAM, F. R. S. (U. K.)

BIOCHEMICAL LABORATORY, UNIVERSITY OF CAMBRIDGE, ENGLAND

### Some Recent Advances in the Biochemical Aspects of Experimental Morphology

Of greatest interest is the present position of the problem of the primary organiser of the vertebrate, especially amphibian, embryo. After the discovery of its stability to denaturing agents (1932) a setback was caused by the discovery that the inductor power could be awakened in tissues not normally possessing it, and that the ventral ectoderm, sole test object, was one of these. The concept of indirect induction therefore grew up, according to which all purified chemical fractions acted only indirectly, by causing liberation of the masked inductor. This would be due to an injury or a »sublethal cytolysis«. Many biologists thus adopted the rather vitalistic idea of an »unspecific stimulus«.

But this position has recently been seriously threatened by the advance of study of »regional« induction, i. e. headness or tailness. As was first established by *Chuang Hsiao-Hui*, different adult tissues differ very much in the quality of the inductions which they will produce. Liver cells for example tend to induce archencephalic structures; kidney tends to induce rhombencephalic or purely spino-caudal structures. *Toivonen* has now discovered an adult inductor, bone-marrow, which will induce purely mesodermal structures, containing no neural cells whatever — limb-buds, pronephros, blood, etc. In the light of these facts, it becomes quite impossible to ascribe induction effects to unspecific stimuli liberating a single substance in the reacting ectoderm, for there would have to be as many types of cytolysis or injury as there are specific morphogenetic differentiation resulting from the adult tissues and their chemical fractions applied. Such results explain the former work, not till now understood, of *Okada* and *Yamada*, who could by various treatments convert mutually head-organiser and tail-organiser, or non-cellular preparations having these effects. The possibility is open that there are really only two »morphogenetic hormones« in primary induction, one for neuralisation, and one for mesodermisation. They may, of course, also be processes, or cell surface states, rather than chemical substances, though present evidence points to the former being a nuclein breakdown-product and the latter a polymerised nucleoprotein.

All these experiments have naturally depended upon the fundamental technique of experimental morphology, transplantation. An interesting att-

empt to state the two basic properties of transplanted cells, either selfwise or neighbourwise [herkunftsgemäss or ortsgemäss] development, either determined or undetermined, has been made by *Spiegelman*. Using the concept of adaptive enzymes, he suggests that determined tissues are those which cannot form the enzymes needed by their new environment, while undetermined tissues are those still capable of doing so. That enzymes can be formed in the chick embryo during development under influence of excess substrate has been shown by *Gordon & Roder*.

Another method of study of dependent differentiation consists in the use of the new methods of immunology. Ten *Cate & van Doorenmalen* have thus been able to show that characteristic proteins of the lens of the eye appear in the ectoderm which is coming under the influence of the eye-cup some time before there is any visible histological differentiation. The question thus arises whether chemical differentiation always precedes visible histological differentiation, and by how long.

Lastly, inviting vistas are opened up by the new methods becoming available for the dissociation and reaggregation of embryonic cells and germ-layers. *Holtfreter* was the first to prove that determination properties were fully retained by tissues undergoing total dissociation, and it was he also who studied the morphogenetic movements of isolated germ-layers. The effects of chemical inhibitors on these movements have now been observed for the first time by *Gregg & Ornstein*.

### Vorträge ungarischer Verfasser

B. KELENTEI

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

#### Die Wirkung von Sympathikolytika auf den Stoffwechsel des Gehirns

Durch die *Warburgs*che Mikrorespirationsmethode und in *Thunberg*-Experimenten untersuchten wir die auf die Atmung der Hirngewebe ausgeübte Wirkung der verschiedenen Sympathikolytika und gelangten zu den folgenden Ergebnissen:

1. Sympathikolytika, wie *Prisol*, *Ergotoxin*, *Malonsäure-dinitril* (MDN) und *Dibenamin* hemmten in *Warburgs*chen Versuchen in  $10^{-4}$ – $10^{-3}$  mg/ml Konzentration die Sauerstoffaufnahme des Hirngewebes in verschiedenem Ausmasse. Am stärksten hemmte *Dibenamin* (74%), mittel-mässig *Ergotoxin* und MDN (50%); *Prisol* (30%) zeigte die schwächste Hemmung.

2. Sukzinat, Brenztraubensäure, Milchsäure in 0,027 M Konzentration steigern in der Reihenfolge der Aufzählung die Oxydation des Gehirns, während MDN halb so stark hemmt wie die Kontrolle.

3. Die depressive Wirkung des MDN wird von den obigen Substraten von Sukzinat teilweise abgewehrt doch, Milchsäure und Brenztraubensäure sind zur Abwehr überhaupt nicht fähig. Daraus wird gefolgert, dass MDN dieses System hemmt.

4. Dibenamin hat die stärkste Wirkung auf das Dehydrogenase-System, MDN und Ergotoxin sind weniger, Priscol ist am wenigsten wirkungsvoll.

5. Für die auf die Atmung der Hirngewebe ausgeübte hemmende Wirkung von MDN ist nicht die CN-Wurzel verantwortlich.

6. MDN hemmt in *Thunbergschen* Versuchen das Sukzinatsubstrat des gewaschenen Hirngewebes nicht, d. h. MDN beeinflusst das Sukzinohydrogenase-System nicht.

7. Hirngewebe und Brenztraubensäuresystem werden auf die Wirkung des MDN gehemmt, d. h. in Gegenwart von MDN kann Brenztraubensäure im Falle von ungewaschenem Hirngewebe nicht als Hydrogendonorator angewandt werden. Die Erfahrungen dieser *Thunbergschen* Versuche sind einstimmig und unterstützen die mit *Warburgschen* Experimenten gewonnenen Ergebnisse.

L. HARANGHY, J. VÁRADI

II. INSTITUT FÜR PATHOLOGISCHE ANATOMIE DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Zellbildung aus den Dotterkugeln der Geschlechtsdrüsen von *Anodonta*

Die Untersuchungen von *Lepeschinskaja* hatten mit Sicherheit nachgewiesen, dass sich aus den Dotterkugelchen von Hühnerembryonen Zellen bilden und dass im Dotter der Eier von Sternhausen aus »protoplasmatischen Gebilden« Kerne und Zellen entstehen. Die Ausdehnung dieser Untersuchungen auf die Geschlechtsorgane von Muscheln schien deshalb von Bedeutung zu sein, weil in den primitiven Geschlechtsorganen dieser Tiere eine ausgedehntere Dotterbildung vor sich geht. Auf Grund der von den Verfassern an *Anodonta Cellensis* durchgeführten Untersuchungen konnte folgendes festgestellt werden.

In den Geschlechtsgängen des Weibchens von *Anodonta*, in den seit langem bekannten Dotterzellen entstehen *Feulgen*- und *Pyronin*-negative Körnchen, in denen sich kein Fett nachweisen lässt. Manchmal treten in denselben Zellen *Feulgen*-negative und *Pyronin*-positive Körnchen auf, d. h. dass sie Ribonukleinsäure enthalten. Mit dem allmählichen Wachstum dieser Körnchen entstehen immer grössere und grössere Kugeln. Auch der kleinste Teil des Protoplasmas ist bestrebt, bei Einwirkung von jeder Art Reizen die Form einer

Kugel anzunehmen, wenn man es von der Grundsubstanz absondert. Die auf diese Weise entstandenen Kügelchen sind laut histochemischen Untersuchungen nicht einheitlich und können auf Grund ihres Aufbaus mit den gelben und weissen Dotterkugeln des Eies verglichen werden. In einem Teil von ihnen bildet sich allmählich eine Pyronin-positive Struktur, also Ribonukleinsäure, dann ein *Feulgen*-positives Netz und Granulierung, also Desoxyribonukleinsäure, die sich schliesslich zu einer kernartigen Substanz verdichtet. In einem anderen Teil dieser Kügelchen geht keine derartige Umwandlung vor sich, sondern es entstehen im grossen und ganzen homogene Lipoidkugeln, in denen keine Ribonukleinsäure nachgewiesen werden kann. Vollständig grundlos wäre die Annahme, dass diese beiden gut voneinander unterscheidbaren Prozesse keine gesonderte Bedeutung hätten und dass das Ziel dieser beiden Prozesse nur darin bestünde, dass die Substanz der Kügelchen als Nährstoff Verwendung finde. Man hat hier vielmehr daran zu denken, dass sich in den Geschlechtsdrüsen von *Anodonta Cellensis* aus einem Teil der Dotterkügelchen Zellen ausbilden, die dann wahrscheinlich zu Eizellen reifen. Mit Recht betont *Weisensee*, dass die Geschlechtsorgane der Muscheln ausserordentlich primitiv sind, weil wenn man z. B. in fliessenden Gewässern lebende Muscheln in stehenden Gewässern hält, die eingeschlechtigen Tiere zweigeschlechtig werden und weil sich z. B. in der Wand der Geschlechtsgänge der vorher männlichen Tiere auch Eizellen ausbilden. All dies deutet darauf hin, dass die Dottersubstanz, von der die Forscher angenommen hatten, dass sie einfach zur Ernährung des Eies diene, der lebenden Materie entspricht, in der Ribonukleinsäure- und Desoxyribonukleinsynthese vor sich geht bzw. Kernsubstanz entsteht und sich Zellen ausbilden.

J. VADÁSZ

HISTOLOGISCHES UND EMBRYOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### **Untersuchungen über die Entstehung der Thymozyten in Gewebekulturen (Mit mikrokinematographischen Aufnahmen)**

Es gelang an Thymuskulturen, die mit einer entsprechenden Gewebezüchtungstechnik längere Zeit am Leben gehalten wurden, folgendes zu beobachten:

Die Epithelzellen des Retikulums des Thymus lösen sich zuerst von der in der ersten Züchtungsperiode auswachsenden Epithelmembran ab und teilen sich sodann mitotisch in kleinere Zellen. Diese kleineren Zellen zerfallen dann wiederum — ohne wesentlich zu wachsen — durch amitotische Teilung in noch kleinere Zellen, die sich danach mittels eines spezifischen inneren Umwandlungsprozesses zu Thymozyten umgestalten.

Es gelang auch, sämtliche Phasen des Umwandlungsprozesses auf mikrokinematographischen Aufnahmen festzuhalten.

Z. PÓBALAKY, I. TÖRÖ, T. BARKA

HISTOLOGISCHES UND EMBRYOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Weitere Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen dem Wachstumspotential des Lebergewebes *in vitro* und dem Ribonukleinsäure-Stoffwechsel

Schon früher hatten die Verfasser eine Parallele zwischen dem Wachstum des Lebergewebes in Gewebekulturen und der Synthetisierungsfähigkeit der Ribonukleinsäure (RNS) festgestellt und diese Ergebnisse neuerdings auch an menschlichen Embryonen bekräftigt gefunden. Im nachstehenden soll über die Versuche an sich regenerierenden Lebergeweben und an Lebertumorgeweben berichtet werden.

Nach einer 15–20%igen Hepatektomie zeigten nur die aus dem (sich regenerierenden) Schnitttrand hergestellten Explantate Wachstum. Das stärkste Wachstum wurde am 6. Tage nach der Operation beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt setzt auch die Proliferation der Gallenwege ein. Auf die Rolle der Gallenwege in der Proliferation weist auch die histochemische Untersuchung der Explantate hin. In den ersten 5 Tagen der Regeneration bleibt in den ein Wachstum zeigenden Kulturen die Pyroninophilie einzelner Leberzellengruppen, d. h. ihr RNS-Gehalt erhalten. Vom 5.–6. Tage an lassen sich die Gallenwege gut mit Pyronin färben. Nach einer 65–70%igen Hepatektomie ist die Wachstumsfähigkeit der explantierten Lebergewebestücke viel grösser und weist auch histochemisch ein den embryonalen Gewebestücken ähnliches Verhalten auf, weil die ihre Pyroninophilie bewahrenden Leberzellen am Rande des explantierten Stückes einen einheitlichen Saum bilden.

In den zusammen mit dem Pathophysiologischen Institut der Medizinischen Universität, Budapest, in Angriff genommenen, im Gange befindlichen Versuchen konnte festgestellt werden, dass sich die Leberkulturen von Tieren, die mit Buttergelb behandelt wurden, gleichfalls ähnlich verhielten wie die embryonalen Kulturen.

Laut den hier beschriebenen Versuchen besteht bei der Leber ein allgemein gültiger Zusammenhang zwischen dem Wachstumspotential *in vitro* und dem RNS-Stoffwechsel. Im weiteren soll versucht werden, das *in vitro*-Wachstum des Lebergewebes im Sinne dieses Zusammenhanges zu beeinflussen.

GY. RAPPAY, T. BARKA

HISTOLOGISCHES UND EMBRYOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Plasmaabschnürungen und ihre vermutliche Bedeutung (Beobachtungen an Aszitestumorzellen)

Suspendiert man Aszitestumorzellen in im Verhältnis von 1 : 10 000 in Ringerlösung oder physiol. Kochsalzlösung verdünntem Janusgrün B, so entste-

hen an ihnen nach 15 bis 20 Minuten grosse Plasmaausstülpungen. Noch vor der Entstehung dieser Ausstülpungen zeigt die Zelloberfläche eine grosse Unruhe. Diese Erscheinung kann laut den Angaben von *Lettré* durch zahlreiche Mittel hervorgerufen werden.

Bei einer näheren Untersuchung dieser Erscheinung konnte von den Verfassern festgestellt werden, dass sich ähnliche Ausstülpungen auch an den in der Bauchhöhle von Mäusen befindlichen Zellen beobachten lassen. Wenn man diese Zellen längere Zeit in physiol. Kochsalzlösung stehen lässt, nimmt ihre Zahl zu. Besonders zahlreiche Ausstülpungen und Plasmaabschnürungen kommen zustande, wenn man die Zellen in einem sauren (pH 5,8—6,5) Phosphatpuffer suspendiert. Charakteristisch ist, dass in einem saureren oder alkalischeren pH-Intervall kaum Ausstülpungen und Abschnürungen wahrzunehmen sind. Dieser Prozess ist temperaturabhängig, da er sich bei 0° C an etwa 1—10% der Zellen, bei 36° C dagegen an 80—90% der Zellen beobachten lässt.

KCN, Arsenat, Fluorid, Monojodessigsäure und Dinitrophenol rufen an den Aszites-Tumorzellen keine ähnliche Wirkung hervor, und auch eine Kombination dieser Zellgifte brachte keine derartige Wirkung zustande. Dagegen hemmen Monojodessigsäure und Urethan in einer Konzentration von M/1000 diese Wirkung des Janusgrüns. Die Verfasser fanden im Gegensatz zu *Lettré*, dass gepuffertes und in Puffer von pH 7,2 gelöstes ATP in verschiedener Konzentration die infolge der Wirkung des Janusgrüns entstehenden Abschnürungen bzw. Plasmaausstülpungen nicht verhindert. Dagegen wird ihre Entstehung gehemmt, wenn man das ATP nicht neutralisiert. Nicht neutralisiertes ATP hindert nämlich stark die Adsorption und das Eindringen des Janusgrüns in die Zellen, während gepuffertes ATP eine solche Wirkung nur in einem weit geringeren Ausmass zeigt.

Die sich ausstülpenden Plasmateile enthalten keine Mitochondrien, doch weist ihre Pyroninophilie auf ihren RNS-Gehalt hin. Der hier beschriebene Prozess ist wahrscheinlich enzymatischer Natur, wobei den abgeschnürten Plasmateilen eine sekundäre Rolle in der Vermehrung der Zellen zukommen dürfte.

T. BARKA, GY. ÁCS, I. TÖRÖ, Z. PÓSALAKY

HISTOLOGISCHES UND EMBRYOLOGISCHES INSTITUT UND CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Versuche zur Züchtung von Ehrlichschen Aszitestumorzellen in vitro

Das Ziel der Verfasser bestand in der Ausarbeitung einer Methode zur Züchtung von *Ehrlichschen* Aszitestumorzellen, die weitere morphologische und biochemische Untersuchungen gestattet. Zur Züchtung wurde ein flüssiges Nährmedium gewählt, u. zw. auf Grund jener Angabe der Literatur, dass sich

die Aszitestumorzellen in der Bauchhöhle in der Aszitesflüssigkeit vermehren. Auf Grund von Vorversuchen wurde als Nährlösung ein Gemisch aus Pferdeserum, Embryonalextrakt, Glukose und Tyrodelösung benutzt. Als erstes wurde hierbei festgestellt, dass unter diesen Umständen der Glukoseabbau der Aszitestumorzellen sehr gross ist: 12 600 000 (21 mg) Zellen sind imstande, in 20 Stunden etwa 60—70 mg Glukose abzubauen.

Zur Beurteilung des Erfolges der Züchtung diene in erster Linie das zytologische Bild sowie die Berechnung des Mitoseindex. In mehreren Versuchen konnte festgestellt werden, dass unter den obigen Züchtungsverhältnissen eine Proliferation vor sich geht, die durch die hohe Zahl der Mitosen angezeigt wird. Trotz dieses Umstandes weist aber das zytologische Bild im allgemeinen auf eine Degeneration hin. Zur Feststellung des tatsächlichen Ausmasses der Proliferation wurden in der 24., 48. und 72. Stunde der Züchtung Nukleinsäurebestimmungen nach *Schmidt—Tannhäuser* durchgeführt. Das Ergebnis dieser Bestimmungen war, dass wenn man die Zellen am 9.—11. Tage aus der Bauchhöhle der Mäuse nimmt, der Nukleinsäuregehalt der Zellen annähernd konstant ist. Bei Zellen, die von 6 verschiedenen Impfungen stammten, ergab sich bei 14 Gesamtbestimmungen als Nukleinsäuregehalt der Aszites-Zellen 2,04 ( $\pm 0,16$ ).  $10^{-9}$  mg DNS—P bzw. 4,09 ( $\pm 0,488$ ).  $10^{-9}$  mg RNS—P. In mehreren Züchtungsversuchsreihen wurde die Feststellung gemacht, dass der Nukleinsäuregehalt ständig abnimmt. Diese Abnahme nimmt manchmal recht grosse Ausmasse an und ist ähnlich jener, die man beobachtet, wenn man die Zellen in Tyrodelösung hält. Es konnte also festgestellt werden, dass die angewandte Züchtungsmethode nicht geeignet ist, eine starke Vermehrung der Zellen herbeizuführen.

Von mehreren Beobachtungen ausgehend wurden die Zellen in der letzten Zeit auf Plasma gezüchtet, wobei auch die Nährlüssigkeit modifiziert wurde. Diese noch nicht abgeschlossenen Versuche scheinen gute Ergebnisse zu versprechen.

GY. BOTÁR

NEUROHISTOLOGISCHES LABORATORIUM DER LANDESHEILANSTALT FÜR NERVEN- UND GEISTESKRANKHEITEN, BUDAPEST

### **Deskriptiv-experimentelle Angaben zur Vermehrung der sympathischen Nervenzellen im Erwachsenenalter**

In gesunden erwachsenen Menschen und in 1—3jährigen Hunden untersuchten wir die Nervenzellen der sympathischen Ganglien, vor allem die des Ggl. coeliacum. Wir arbeiteten insbesondere mit der Silberimprägnationsmethode, aber auch mit anderen qualitativen und quantitativen Untersuchungsverfahren. Die Zahl der von *de Castro*, *Stöhr* und anderen Autoren beschriebenen jungen Nervenzellen (Sympathikoblasten und ganz junge Sympathikozyten) beträgt

beim Menschen 10%, beim Hund 7–8%. Unter den jungen Nervenzellen kommen in verhältnismässig grosser Zahl amitotische Zellformen vor (Zellen mit zwei Kernkörperchen, zweikernige Zellen und Tochterzellen). Beim Menschen kommt z. B. auf je 10 junge Zellen 1 amitotische Form, dagegen findet man unter 450 entwickelten Nervenzellen nur 1 zweikernige Zelle.

In den mit *Winter* und Mitarbeitern durchgeführten Versuchen beobachteten wir am Hund in zwei Versuchsreihen eine hochgradige Vermehrung der jungen Nervenzellen und der amitotischen Formen, und zwar als Folge der dauerhaften Reizung der präganglionären Fasern der sympathischen Ganglien (6 Hunde) bzw. der Zerstörung der präganglionären Fasern (5 Hunde). Die jungen Nervenzellen hatten sich auf einzelnen Gebieten des Ganglions derart vermehrt, dass die Struktur dieser Gebiete derjenigen der embryonalen Ganglien ähnlich wurde. Auf diesen Gebieten konnten die verschiedensten Formen und Variationen der Amitose, der Zweiteilung des Nukleus, der Zweiteilung der Zellkörper und der Entstehung von Tochterzellen beobachtet werden. In mehreren Fällen konnten wir die von *de Castro* und *Herzog* in embryonalen Ganglien beschriebenen multinuklearen Sympathikoblasten und deren Teilungsformen beobachten.

Auf Grund der deskriptiven und experimentellen Untersuchungen ist anzunehmen, dass in den sympathischen Ganglien eine gewisse Entwicklung und Vermehrung der Nervenzellen auch im Erwachsenenalter ständig vor sich geht; dieser Erscheinung kann man im Ersatzprozess der im Laufe des Lebens ständig zugrunde gehenden Nervenzellen eine bestimmte Rolle beimessen. Entwicklung und Vermehrung der Nervenzellen lassen sich experimentell steigern.

P. RÖHLICH, M. WEISS

HISTOLOGISCHES UND EMBRYOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Über die periphere Nervenbarriere

In früheren Versuchen der Verfasser wurde festgestellt, dass die um periphere Nerven gegebene Tusche nicht in den Nerv einzudringen vermag, ganz unabhängig von der Konzentration und der Dauer, in der sie angewandt wird.

Als Ursache für diese Erscheinung konnte festgestellt werden, dass sich an der inneren Oberfläche der den Nerv umgebenden, aus Bindegewebe bestehenden Scheide, eine aus zwei Zellschichten zusammengesetzte, zusammenhängende, dünne Membran befindet. Diese Membran lässt sich gut isolieren und mit  $\text{AgNO}_3$  imprägnieren. Die beiden Zellschichten haften eng aneinander. Es stellte sich nun die Frage, ob diese Membran auch für Stoffe undurchlässig ist, deren Moleküle kleiner sind als die der Tusche.

Die Beantwortung dieser Frage wurde von der histochemischen Seite her versucht. Um den N. ischiadicus von Ratten wurde eine isotonische  $\text{FeCl}_3$ -



Lösung gespritzt. Zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Einspritzung wurden die  $\text{Fe}^{+++}$ -Ionen *in vivo* mit der Berlinerblaureaktion nachgewiesen. Bei der histologischen Aufarbeitung konnte an den Präparaten im Nervenstamm nirgends eine positive Eisenreaktion beobachtet werden, selbst in den mehrere Stunden alten Präparaten nicht. Die Bindegewebsscheide der peripheren Nerven sättigte sich schon nach 1 Minute mit  $\text{Fe}^{+++}$ -Ionen, an ihrer Innenfläche kam die Eisenreaktion mit einer scharfen Linie zum Abschluss. Das in den Nerv gelangte  $\text{FeCl}_3$  wurde während drei Stunden nach der Injektion beobachtet und gelangte in dieser Zeit nicht in das umgebende Bindegewebe, bzw. die Berlinerblaureaktion kam gleichfalls in einer scharfen Linie zum Abschluss.

Die Barriere wurde auch für Phosphationen untersucht, wobei sich ein ähnliches Resultat ergab.

Für diese auch für Ionen bestehende Barriere dürfte die Tätigkeit lebender Zellen verantwortlich sein. Hieraus und aus dem histologischen Bild darf mit grosser Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass die Barriere aus den oben beschriebenen, platten Zellen besteht.

GY. SÁVAY, B. CSILLIK

ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### Mikroskopische Lokalisation der Cholinesterase-Aktivität in normalen und regenerierenden Nervenfasern

Aus histochemischen Untersuchungen mit der  $\beta$ -Naphthylazetat-Methode geht hervor, dass sowohl die markhaltigen als auch die marklosen peripheren Nervenfasern über Cholinesterase-Aktivität verfügen. In markhaltigen Fasern ist das Enzym in der Markscheide anzutreffen, in marklosen (postganglionären) Fasern befindet sich die Cholinesterase gleichmässig verteilt am Querschnitt der Faser. An der Stelle der *Ranvierschen* Einschnürungen enthält die markhaltige Faser keine Cholinesterase. Die Cholinesterase-Aktivität der Faser erscheint schon im frühesten Regenerationsstadium und verschiebt sich allmählich nach der Faseroberfläche hin. Hiernach scheint es berechtigt, folgendes festzustellen:

1. Die Cholinesterase ist in gleicher Weise ein essentieller Bestandteil der verschiedenartigen (zerebrospinal-vegetativen, sensorisch-motorischen, prä- und postganglionären, adrenergen und cholinergen) Nervenfasern.

2. Im Verlauf der funktionellen Differenzierung verschiebt sich das Enzym nach der Oberfläche (dem Gebiet der Ionendiffusion) hin.

3. Der Umstand, dass im Gebiet der *Ranvierschen* Einschnürungen keine Cholinesterase zu finden ist, könnte mit der von *Hodgkin* und anderen Forschern angenommenen saltatorischen Fortleitung des Nervenreizes in Zusammenhang stehen.

K. RAJKOVITS, Á. DONHOFFER, J. SZENTÁGOTHAI  
ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Lokalisation der Cholinesterase in interneuronalen Synapsen

In den zuerst von *M. Lenhossék* beschriebenen Riesensynapsen im Ganglion ciliare der Vögel konnte durch Modifikation der Methode von *Koelle* und *Friedenwald* die genaue Lokalisation der Cholinesterase in den synaptischen Strukturen festgestellt werden. Die Cholinesterase befindet sich in denjenigen halbkugel- oder muldenförmigen Vertiefungen der Oberflächenmembran der Zellen des Ganglion ciliare, in welche sich die keulenförmigen Enden der präganglionären Fasern einfügen. Die Struktur der interneuronalen Synapsen ist demnach der der motorischen Endplatte vollkommen analog; in beiden ist die Cholinesterase in der postsynaptischen Membran anzutreffen.

A. SZALAY, L. KERTÉSZ

INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE PHYSIK, KOSSUTH-UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Untersuchungen über den zeitlichen Ablauf des Verschwindens des intravenös verabreichten und mit radioaktivem Isotop markierten $\text{Bi}_2\text{S}_3$ -Kolloids

Radioaktive Isotope wurden vorteilhaft zur Untersuchung des Verschwindens der Kolloidkörnchen aus dem Blut angewandt. Die im Blut zurückgebliebene Aktivität konnte als Funktion der Zeit durch Messung der Radioaktivität der in regelmässigen Zeitabständen entnommenen Blutproben (0,5 ml) genau verfolgt werden. Auf der Kurve des zeitlichen Verschwindens sind zwei nicht scharf abgrenzbare, aber verschiedene Phasen der Kolloidelimination zu erkennen. Die erste fast exponentiell fallende Phase lässt sich mit der biologischen Halbwertszeit des Verschwindens charakterisieren; in der zweiten Phase nimmt der Radioaktivitätsspiegel im Blut längere Zeit hindurch kaum ab. Die Kurve analysierten wir mathematisch. Die Analysierung der anfänglichen Exponentialphase bestätigt, dass die Anzahl der aus dem Blut vom RES in der Zeiteinheit eliminierten Partikelchen sich zur Anzahl der noch anwesenden nicht eliminierten Partikelchen proportional verhält. In der zweiten Phase ist die Blutaktivität annähernd konstant bzw. nimmt sie weit langsamer ab und verschwindet mit einer längeren biologischen Halbwertszeit aus dem Organismus. Wir nehmen an, dass die radioaktiven Kolloidpartikelchen in dieser zweiten Phase nicht mehr in ihrem ursprünglichen freien Zustand anwesend, sondern in Zellen oder in Zellfragmente eingebettet sind.

INDEX AUTORUM

Tomus VI/Supplementum

A

Ács, G., Molnár, J. jr., Grosz, Gy. . . . .	95
Ács, G. vide Barka, T. . . . .	125
Altmann, K. vide Gerbner, M. . . . .	51
Andik, I., Bank, J. . . . .	37
Antal, J. vide Irányi, M. . . . .	23
Ángyán, A. . . . .	33
Árvay, A., Nagy, J. . . . .	45

B

Bach, I. vide Händel, M. . . . .	21
Bach, I. vide Lambrecht, M. . . . .	22
Bacsányi, J. vide Pintér, G. . . . .	52
Bagdy, D. vide Szára, L. . . . .	97
Balázi, I. vide Kelemen, K. . . . .	41
Balázi, I. vide Knoll, J. . . . .	42
Balogh, G. vide Földes, I. . . . .	35
Balogh, L., Hódy, L. . . . .	37
Bank, J. vide Andik, I. . . . .	37
Bálint, P., Fekete, Á., Hajdu, A., Kiss, É. . . . .	50
Bálint, P. vide Gerbner, M. . . . .	51
Bálint, P. vide Hajdu, A. . . . .	48
Bálint, P. vide László, K. . . . .	49
Bárány, M., Harsányi, Gy., Spiró, J., Hoós, E. . . . .	73
Bárány, M. vide Harsányi, Gy. . . . .	72
Barka, T., Ács, G., Törő, I., Pósalaky, Z. . . . .	125
Barka, T. vide Pósalaky, Z. . . . .	124
Barka, T. vide Rappay, Gy. . . . .	125
Baumann, M., Blickle, T., Guba, F. . . . .	71
Baumann, M. vide Rohny, B. . . . .	102
Bedő, M. vide Várdi, P. . . . .	86
Béleczky, L. . . . .	67
Bencze, E. vide Góth, E. . . . .	102
Biró, N. A., Nagy, B. . . . .	76
Blickle, T. vide Baumann, M. . . . .	71
Bodrogi, Zs. vide Mányai, S. . . . .	90
Bonta, I., Győrváry, V. . . . .	105
Boros, E., Pályi, A., Hős, A., Pajzs, Zs. . . . .	44
Borsi, J., Herr, F., Pataky, Gy. . . . .	109
Borsi, J. vide Herr, F. . . . .	106
Botár, Gy. . . . .	127
Both, Gy., Zsindely, A., Rosdy, B. . . . .	83
Both, Gy. vide Hetényi, E. . . . .	18
Braun, S. vide Lambrecht, M. . . . .	22

C

Csalay, L., Horváth, G., Ludány, Gy. . . . .	19
Csernyánszky, H. vide Kesztyűs, L. . . . .	43
Csillik, B. vide Sávy, Gy. . . . .	129

D

Danielopolu, D. . . . .	9
Decsi, L. vide Méhes, Gy. . . . .	53
Dénes, G. . . . .	90
Deutsch, T., Szörényi, E. T. . . . .	78
Dirner, Z., Thuránszky, K., Szeghy, G. . . . .	117
Domonkos, J., Huszák, I., Tass, Gy. . . . .	84
Donhoffer, Á. vide Rajkovits, K. . . . .	129
Dux, E., Gábor, M. . . . .	47

E

Elődi, P., Szörényi, E. T. . . . .	78
Endrőczy, E. . . . .	32
Endrőczy, E. vide Lissák, K. . . . .	30
Endrőczy, E. vide Mess, B. . . . .	31
Endrőczy, E. vide Szereday, Z. . . . .	31
Endrőczy, E. vide Tóth, K. . . . .	32
Enyedi, T. vide Varga, E. . . . .	77
Erdélyi, A. vide Menyhárt, J. . . . .	26
Erdélyi, G. vide Szendei, Á. . . . .	101
Erdős, T. . . . .	74
Ernst, J. . . . .	70

F

Fall, S. vide Obál, F. . . . .	115
Faller, J. vide Szekeres, L. . . . .	100
Faredin, I. vide Vince, V. . . . .	54
Fehér, P. vide Pintér, G. . . . .	52
Fekete, Á. vide Bálint, P. . . . .	50
Fekete, Á. vide Hajdu, A. . . . .	48
Fekete, Gy. vide Gyermeke, L. . . . .	112
Fekete, Gy., Lázár, G., Gyermeke, L. . . . .	115
Fekete, L., Korpáczy, I. . . . .	85
Felkai, B. vide Halmágyi, D. . . . .	60
Feszt, Gy. vide Obál, F. . . . .	115
Feuer, Gy. . . . .	75
Feuer, Gy. vide Wollemann, M. . . . .	80
Filipp, G. vide Krompecher, I. . . . .	56
Fischer, A. vide Rohny, B. . . . .	102
Fischer, A., Szécsény, A., Virányi, A. . . . .	52
Forgács, F., Hajdu, E. . . . .	114
Fornet, B. vide Krompecher, I. . . . .	56
Földes, I., Balogh, G., Kósa, Cs., Orosz, Á., Mészáros, L. . . . .	35
Földes, I. vide Krompecher, I. . . . .	56
Fonyó, A., Kovách, A. G. B., Vittay, T., Pogácsa, G. . . . .	25
Füsti-Molnár, Zs. . . . .	88

## G

Gábor, M. vide Dux, E. ....	47
Gáti, T. vide Weisz, P. ....	88
Gerbner, M., Altmann, K., Bálint, P., Kovács, M. B., Tóth, S. ....	51
Gibiszer-Pórszász, K. vide Pórszász, J.	110
Gibiszer-Pórszász, K. vide György, L.	107
Góth, E., Lengyel, L., Bencze, E., Sávely, C., Majsay, A. ....	102
Gosztonyi, Gy. vide Róheim, P. ....	26
Grosz, Gy. vide Ács, G. ....	95
Grastyán, E. vide Molnár, L. ....	28
Grastyán, E., Lissák, K., Szabó, J. .	29
Guba, F. vide Baumann, M. ....	71
Gutmann, E. ....	9
Gyermek, L., Fekete, Gy., Lázár, I.	112
Gyermek, L. vide Fekete, Gy. ....	115
Gyermek, L. vide Nádor, K. ....	111
Gyermek L. vide Szendei, Á. ....	101
Gyökösi, J. vide Kertai, P. ....	113
György, L., Pórszász, J., Gibiszer-Pór- szász, K., Zsigmond, E. ....	107
Győrváry, V. vide Bonta, I. ....	105
Gyulai, F. vide Szilágyi, T. ....	40

## H

Hadházy, Cs. vide Krompecher, I. ...	56
Hajdu, A., Bálint, P., Fekete, Á., Kiss, É., Pethes, Gy., Sturz, J. ...	48
Hajdu A. vide Bálint, P. ....	50
Hajdu, E. vide Forgács, F. ....	114
Hajdu, P. vide Issekutz, L. ....	108
Halmay, Z. vide Vályi-Nagy, T. ....	118
Halmágyi, D., Felkai, B., Iványi, J., Zsótér, T., Szücs, Zs., Seitz, K. .	60
Hankiss, J. vide Krompecher, I. ....	56
Haranghy, L., Váradí, J. ....	123
Harmos, Gy. vide Weisz, P. ....	88
Harsányi, Gy., Bárány, M., Spiró, J. .	72
Harsányi, Gy. vide Bárány, M. ....	73
Händel, M., Bach, I., Sós, J. ....	21
Händel, M., vide Lambrecht, M. ....	22
Händel, M., vide Weisz, K. ....	20
Hegedüs, L. vide Varga, E. ....	77
Herr, F., Borsi, J., Oláh, Gy., Pavláth, A. ....	106
Herr, F., vide Borsi, J. ....	109
Hetényi, E., Varga, E., Both, Gy., Zsindely, A. ....	18
Hetényi, E. vide Went, I. ....	33
Hetényi, G. jr., Winter, M., Mosonyi, M., Issekutz, B. jr. ....	38
Hetényi, G. jr., vide Issekutz, B. jr. .	39
Hetényi, G. jr. vide Winter, M. ....	39
Hódy, L. vide Balogh, L. ....	37
Hóós, E. vide Bárány, M. ....	73
Horváth, G. vide Csalay, L. ....	19
Hös, A. vide Boros, E. ....	44
Huszák, I. vide Domonkos, J. ....	84

## I

Issekutz, B. jr., Hetényi, G. jr., Winter, M. ....	39
Issekutz, B. jr. vide Hetényi, G. jr. ...	38
Issekutz, B. jr. vide Winter, M. ....	39
Issekutz, L., Hajdu, P., Pórszász, J. .	108
Irányi, M., Kovách, A. G. B., Antal, J. .	23
Irányi, M., vide Kovách, A. G. B. ...	24
Irányi, M., vide Róheim, P. ....	26
Iványi, J. vide Halmágyi, D. ....	60

## J

Jenei, E., Szendrey, S. ....	96
Jókay, I., Szalay, I., Kocsár, L., Kesztyüs, L. ....	59

## K

Karády, S. vide Mustárdy L. ....	43
Kasszán, B. vide Simon, S. ....	114
Kaweckij, R. J. ....	10
Kecskés, J. vide Krompecher, I. ....	56
Keil, B. ....	63
Kelemen, A. vide Obál, F. ....	115
Kelemen, K., Knoll, J., Balázsi, I., Knoll, B. ....	41
Kelemen, K. vide Knoll, J. ....	42
Kelentei, B. ....	122
Kelentei, B. vide Vályi-Nagy, T. ....	118
Kemény, T., Sós, J., Véghelyi, P. ...	58
Kertai, P., Gyökösi, J., Ludány, Gy. .	113
Kertész, L. vide Szalay, A. ....	130
Kesztyüs, L., Csernyánszky, H. ....	43
Kesztyüs, L., vide Jókay, I. ....	59
Kiss, E. vide Varga, E. ....	77
Kiss, É. vide Bálint, P. ....	50
Kiss, É. vide Hajdu, A. ....	48
Kiss, L. vide Mustárdy, L. ....	43
Knoll, B. vide Kelemen, K. ....	41
Knoll, B. vide Knoll, J. ....	42
Knoll, J., Kelemen, K., Balázsi, I., Knoll, B. ....	42
Knoll, J., vide Kelemen, K. ....	41
Kocsár, L. vide Jókay, I. ....	59
Kocsár, L. vide Szilágyi, T. ....	39, 40
Koller, K. vide Lóza, A. ....	89
Komáromi, J. vide Szendei, Á. ....	101
Komlós, E. vide Szász, V. ....	104
Korpáczy, I. vide Fekete, L. ....	85
Kósa, Cs. vide Földes, I. ....	35
Kósa, Cs. vide Krompecher, I. ....	56
Kostojanz, H. Sz. ....	13
Kovách, A. G. B., Róheim, P., Irányi M. ....	27
Kovách, A. G. B. vide Fonyó, A. ...	25
Kovách, A. G. B. vide Irányi, M. ...	23
Kovách, A. G. B. vide Menyhárt, J. .	26
Kovách, A. G. B. vide Róheim, P. .	26
Kovách, A. G. B. vide Takács, L. ...	24
Kovách, E. vide Róheim, P. ....	26

Kovács, B., Szabadi, L., Szerdahelyi, M., Kovács, J. ....	117
Kovács, J. vide Kovács, B. ....	117
Kovács, M. B. vide Gerbner, M. ....	51
Kovács, S. vide Méhes, Gy. ....	53
Kozłowski, St. vide Missiuero, Wl. ....	15
König, T. vide Varga, E. ....	77
Kövér, A. vide Szentiványi, M. ....	33
Kövér, B. vide Krompecher, I. ....	56
Kramer, M. ....	91
Krompecher, I., Fornet, B., Földes, I., Hadházy, Cs., Orosz, Á., Kósa, Cs., Tóth, G., Hankiss, J., Filipp, G., Kövér, B., Kecskés, J. ....	56
Kupalow, P. S. ....	14

## L

Lambrecht, M., Braun, S., Bach, I., Händel, M. ....	22
Lamm, Gy., Szalay, E. ....	88
Lamm, Gy. vide Rohny, B. ....	102
László, K., Bálint, P., Szalay, Zs., Takács, Gy. ....	49
Lázár, G. vide Fekete, Gy. ....	115
Lázár, J. vide Gyermek, L. ....	112
Lengyel, L. vide Góth, E. ....	102
Lissák, K., Endrőczy, E. ....	30
Lissák, K., vide Grastyán, E. ....	29
Lissák, K., vide Szereday, Z. ....	31
Lissák, K., vide Tigyi, A. ....	31
Lózsa, A., Koller, K. ....	89
Ludány, Gy. vide Csalay, L. ....	19
Ludány, Gy. vide Kertai, P. ....	113

## M

Magos, L., Okos, G. ....	47
Majsay, A. vide Góth, E. ....	102
Makarész, D. ....	68
Mányai, S., Perl, K., Bodrogi, Zs. ....	90
Méhes, Gy., Decsi, L., Kovács, S., Varga, F., Szőke, J. ....	53
Menyhárt, J., Kovách, A. G. B., Erdélyi, A., Molnár, Gy. ....	26
Mess, B., Endrőczy, E., Szép, C. ....	31
Mess, B. vide Mestyán, Gy. ....	36
Mestyán, Gy., Nagy, L., Mess, B. ....	36
Mészáros, L. vide Földes, I. ....	35
Miklós, L. ....	69
Missiuero, Wl., Kozłowski, St., Wojcieszak, I. ....	15
Molnár, Gy. vide Menyhárt, J. ....	26
Molnár, J. jr. vide Ács, G. ....	95
Molnár, L., Grastyán, E. ....	28
Mosonyi, M. vide Hetényi, G. jr. ....	38
Mustárdy, L., Kiss, L., Karády, S. ....	43

## N

Nagy, B. vide Biró, N. A. ....	76
Nagy, J. ....	67
Nagy, J. vide Árvay, A. ....	45
Nagy, L. vide Mestyán, Gy. ....	36

Nagy, Z., Wiltner W. ....	55
Nádor, K., Gyermek, L. ....	111
Nádor, K. vide Pórszász, J. ....	110
Needham, Dorothy, M., F. R. S. (U. K.) ....	61
Needham, Joseph F. R. S. (U. K.) ..	120
Nimierko, W. ....	64
Novaszél, F. vide Vince, V. ....	54
Nowotny, A. ....	98

## O

Obál, F., Kelemen, A., Fezst, Gy., Fall, S. ....	115
Okos, G. vide Magos, L. ....	47
Oláh, Gy. vide Herr, F. ....	106
Oláh, É., Szőör, A., Tankó, B. ....	81
Orosz, Á. vide Földes, I. ....	35
Orosz, Á. vide Krompecher, I. ....	56

## P

Padányi, R. vide Pórszász, J. ....	110
Pajzs, Zs. vide Boros, E. ....	44
Pályi, A. vide Boros, E. ....	44
Pataky, Gy. vide Borsi, J. ....	109
Pataky, I., Pfeifer, K. A., Szporny, L. ....	105
Pataky, J. vide Weisz, K. ....	20
Pavláth, A. vide Herr, F. ....	106
Perl, K. vide Mányai, S. ....	90
Pethes, Gy. vide Hajdu, A. ....	48
Pfeifer, K. A. vide Pataky, I. ....	105
Pintér, G., Bacsnányi, J., Székely, E., Fehér, P. ....	52
Pogácsa, G. vide Fonyó, A. ....	25
Pórszász, J., Nádor, K., Padányi, R., Gibiszer-Pórszász, K. ....	110
Pórszász, J. vide György, L. ....	107
Pórszász, J. vide Issekutz, L. ....	108
Pósalaky, Z., Törő, I., Barka, T. ....	124
Pósalaky, Z. vide Barka, T. ....	125
Pöltz, L. vide Szereday, Z. ....	31
Pusztai, Á. ....	79

## R

Rajkovits, K., Donhoffer, Á., Szentágothay, J. ....	129
Rappay, Gy., Barka, T. ....	125
Róheim, P., Kovách, A. G. B., Irányi, M., Kovách, E., Cserhádi, E., Gosztonyi, Gy. ....	26
Róheim, P. vide Kovách, A. G. B. ....	27
Rohny, B., Baumann, M., Fischer, A., Lamm, Gy. ....	102
Romhányi, Gy. ....	5
Rosdy, B. vide Both, Gy. ....	83
Röchlích, P., Weiss, M. ....	128
Rudas, I. ....	84

## S

Sávay, Gy., Csillik, B. ....	129
Sávely, C. vide Góth, E. ....	102
Seitz, K. vide Halmágyi, D. ....	60

Servit, Z. ....	16	Tankó, B. vide Oláh, É. ....	81
Simon, S., Kasszán, B. ....	114	Tanos, B. ....	96
Sós, J. vide Händel, M. ....	21	Tass, Gy. vide Domonkos, J. ....	84
Sós, J. vide Kemény, T. ....	58	Thuránszky, K. ....	46
Sós, J. vide Weisz, P. ....	88	Thuránszky, K. vide Dirner, Z. ....	117
Spiró, J. vide Bárány, M. ....	73	Tigyi, A., Lissák, K. ....	31
Spiró, J. vide Harsányi, Gy. ....	72	Tigyi, S. ....	70
Straub, F. B. ....	93	Tóth, G. vide Krompecher, I. ....	56
Sturz, J. vide Hajdu, A. ....	48	Tóth, K., Endrőczy, E. ....	32
<b>Sz</b>			
Szabadi, L. vide Kovács, B. ....	117	Tóth, S. vide Gerbner, M. ....	51
Szabó, I. vide Vályi-Nagy, T. ....	118	Törő, I. vide Barka, T. ....	125
Szabó, J. vide Grastyán, E. ....	29	Törő, I. vide Pósalaky, Z. ....	124
T. Szabó, M. vide Takács, L. ....	24	Török, T. vide Szekeres, L. ....	100
Szabolcs, J. ....	69	<b>U</b>	
Szalay, A., Kertész, L. ....	130	Ullmann, Á. ....	92
Szalay, E. vide Lamm, Gy. ....	88	<b>V</b>	
Szalay, I. vide Jókay, I. ....	59	Vadász, J. ....	124
Szalay, Zs. vide László, K. ....	49	Vályi-Nagy, T., Kelentei, B., Szabó, J., Takács, I., Halmay, Z., Szilágyi, T. ....	118
Szára, I., Bagdy, D. ....	97	Váradi, J. vide Haranghy, L. ....	123
Szász, V., Komlós, E. ....	104	Várdi, P., Bedő, M. ....	86
Szécsény, A. vide Fischer, A. ....	52	Varga, E., Kiss, E., König, T., Hegedüs, L., Enyedi, T. ....	77
Szeghy, G. vide Dirner, Z. ....	117	Varga, E. vide Hetényi, E. ....	18
Szegi, J. ....	109	Varga, F. vide Méhes, Gy. ....	53
Székely, E. vide Pintér, G. ....	52	Véghegyi, P. vide Kemény, T. ....	58
Székely, Gy. ....	18	Vince, V., Faredin, I., Novaszél, F. ....	54
Székely, M. ....	80	Virányi, A. vide Fischer, A. ....	52
Szekeres, L., Faller, J., Török, T. ....	100	<b>W</b>	
Szendei, Á., Komáromi, J., Erdélyi, G., Gyermek, L. ....	101	Weiss, M. vide Röchlich, P. ....	128
Szendrey, S. vide Jenci, E. ....	96	Weisz, K., Händel, M., Pataky, J. ....	20
Szentágothai, J. vide Rajkovits, K. ....	129	Weisz, P., Sós, J., Harnos, Gy., Gáti, T., Füstli-Molnár, Zs. ....	88
Szentiványi, M., Kövér, A. ....	33	Went, I., Szücs, E., Hetényi, E. ....	33
Szép, C. vide Mess, B. ....	31	Wiltner, W. vide Nagy, Z. ....	55
Szerdahelyi, M. vide Kovács, B. ....	117	Winter, M., Hetényi, G. jr., Issekutz, B. jr. ....	39
Szereday, Z., Lissák, K., Endrőczy, E., Pöltz, L. ....	31	Winter, M. vide Hetényi, G. jr. ....	38
Szilágyi, I. vide Vályi-Nagy, T. ....	118	Winter, M. vide Issekutz, B. jr. ....	39
Szilágyi, T., Kocsár, L., Gyulai, F. ....	39, 40	Vittay, T. vide Fonyó, A. ....	25
Szőke, J. vide Méhes, Gy. ....	53	Wojcieszak, I. vide Missiuro Wl. ....	15
Szőőr, A. vide Oláh, É. ....	81	Wollemann, M., Feuer, Gy. ....	80
Szőrényi, E. T. vide Deutsch, T. ....	78	Worobjov, A. M. ....	17
Szőrényi, E. T. vide Elődi, P. ....	78	<b>Z</b>	
Szporny, L. vide Pataky, I. ....	105	Zabos, P. ....	94
Szücs, E. vide Went, I. ....	33	Zsigmond, E. vide György, L. ....	107
Szücs, Zs. vide Halmágyi, D. ....	60	Zsindely, A. vide Both, Gy. ....	83
<b>T</b>			
Takács, Gy. vide László, K. ....	49	Zsindely, A. vide Hetényi, E. ....	18
Takács, I. vide Vályi-Nagy, T. ....	118	Zsótér, T. vide Halmágyi, D. ....	60
Takács, L., Kovách, A. G. B., Takács- Nagy, L., T. Szabó, M. ....	24		
Takács-Nagy, L. vide Takács, L. ....	24		



32, - Ft