

ACTA PHYSIOLOGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM
HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

E. ERNST, B. ISSEKUTZ SEN., G. IVÁNOVICS, N. JANCsó,
K. LISSÁK, E. SZÖRÉNYI

REDIGIT

F. B. STRAUB

SUPPLEMENTUM

TOMUS IX



MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1956

ACTA PHYSIOL. HUNG.



REFERAT

P. GÖMÖRI

III. INNERE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Hypoxie und Kreislaufsregulation

Bei schwerer Hypoxie nimmt bekanntlich in einem Teil der Fälle der Sauerstoffverbrauch stark ab, während dies in anderen Fällen, obwohl ausgeprägte arterielle Hypoxie vorliegt, nicht geschieht. Es scheint demnach, dass die ausreichende Sauerstoffversorgung der Zellen bis zu einer gewissen Grenze durch eine »kompensierende« Einrichtung auch im Falle schwerer Hypoxie ermöglicht wird. Schon seit BARCROFT wissen wir, dass sich die Milz bei Hypoxie kontrahiert und sich die Anzahl der zirkulierenden roten Blutkörperchen vermehrt. Bei stagnierender Hypoxie nehmen die Zellen aus dem langsam kreisenden Blut verhältnismässig mehr Sauerstoff auf. Durch beide Phänomene wird die Sauerstoffversorgung der Zellen im Zustand der Hypoxie gebessert. Bei arterieller Hypoxie besteht die kompensierende Einrichtung vor allem in der Erhöhung des Minutenvolumens. Zahlreiche Literaturangaben und auch eigene Beobachtungen beweisen, dass das Minutenvolumen auch bei verhältnismässig geringer arteriellen Hypoxie zunimmt. Der Mechanismus der Erhöhung des Minutenvolumens bei Hypoxie ist noch ungeklärt. Laut Literaturangaben kommt die Erhöhung des Minutenvolumens auch nach Sympathektomie zustande. In eigenen Untersuchungen wurde das Minutenvolumen durch die im isolierten Kreislauf des Kopfes herbeigeführte Hirnhypoxie nicht beeinflusst, dagegen stieg das Minutenvolumen, wenn bei isoliertem Kopfkreislauf der Kopf Blut mit normaler Sauerstoffsättigung erhielt, während der Rumpf durch Einatmung eines Gasgemisches mit herabgesetztem Sauerstoffgehalt hypoxisch gemacht wurde. Nach Entfernung der Nebennieren vermochte NAHAS eine Erhöhung des Minutenvolumens nicht festzustellen. Bei unseren Untersuchungen kam an den nach Adrenektomie mit Cortison und DOCA in gutem Zustand gehaltenen Tieren eine hypoxische Erhöhung des Minutenvolumens zustande, die durch Verabreichung von Dibenamin nicht abgewehrt wurde. Die hypoxische Minutenvolumenerhöhung entsteht aller Wahrscheinlichkeit nach dadurch, dass sich die Gefässe auf die lokale Wirkung der Hypoxie erweitern und die Blutströmung zum Herzen zunimmt.

Die Blutzirkulation im Hirn ist, wie sowohl aus Literaturangaben als auch aus eigenen Untersuchungsergebnissen hervorgeht, bei Hypoxie erhöht :

die Resistenz nimmt ab, doch bleibt die Hirnfraktion des Minutenvolumens unverändert. Literaturangaben und eigene Untersuchungen erweisen, dass bei Hypoxie der Koronarkreislauf beträchtlich zunimmt: die Resistenz sinkt auf die Hälfte, die kardiale Fraktion des Minutenvolumens steigt von 1,8 auf 2,7. In der Leber wird der Kreislauf — mit der Bromsulfalein-Methode untersucht — in der Mehrzahl der Fälle erhöht und bleibt in einem Teil der Fälle unverändert. In den Extremitäten nimmt die Strömung auf Wirkung der Hypoxie zu, die Resistenz wird geringer, während die auf die Extremität entfallende Fraktion des Minutenvolumens mässig, aber signifikant abnimmt. Die Verminderung des Nierenkreislaufs bei hypoxischen Zuständen ist wohlbekannt; in eigenen Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass die Erhöhung des Blutkreislaufs der Niere bei hypoxischen Zuständen als Folge einer Neuroregulation eintritt: auf Wirkung der im isolierten Kreislauf des Kopfes hervorgerufenen Hirnhypoxie kontrahieren die Nierengefässe, die renale Fraktion des Minutenvolumens sinkt auf ein Viertel. Die Impulse gelangen aus dem Zentralnervensystem unmittelbar auf neuralem Wege zur Niere: an der denervierten Niere tritt das Phänomen nicht oder nur in geringerem Masse in Erscheinung, durch Adrenektomie wird das Phänomen nicht beeinflusst. Dibenamin hebt die hypoxische Konstriktion der Nierengefässe in einem Teil der Fälle auf. Bei isoliertem Hirnkreislauf kam die Kontraktion der Nierengefässe bereits zu einem Zeitpunkt zustande, wo der Sauerstoffverbrauch des Hirns noch nicht vermindert war. Wurde im Kopf isolierter Kreislauf herbeigeführt und der Kopf mit Blut von normalem Sauerstoffgehalt durchströmt, der Rumpf des Tieres hingegen durch Einatmung eines Gasmisches mit herabgesetztem Sauerstoffgehalt hypoxisch gemacht, kam die Kontraktion der Nierengefässe ebenfalls zustande, woraus geschlossen werden kann, dass der Körper für Hypoxie empfindliche Rezeptoren besitzt. Die Denervation der Carotissinus war auf den hypoxischen Niereneffekt ohne Einfluss.

Letzten Endes sind für die arterielle Hypoxie die Zunahme des Minutenvolumens, die Verminderung des totalen Kreislaufwiderstandes und eine eigenartige Verteilung des zirkulierenden Blutes in den einzelnen Organen charakteristisch: in der Niere besteht Vasokonstriktion, auch die Milz ist kontrahiert, im Herzen, im Hirn, in den Extremitäten und in einem Teil der Fälle auch in der Leber besteht Vasodilatation. Die Organfraktion des Minutenvolumens nimmt allein im Herzen ausgeprägt zu, sie nimmt in den Extremitäten mässig, in der Niere ausgesprochen ab. Im Endergebnis ermöglichen diese hämodynamischen Veränderungen, dass die Sauerstoffversorgung der wichtigsten Organe, in erster Linie des Herzens, ferner des Hirns und der Leber auch bei Hypoxie ausreichend bleibt.

Bei stagnierender Hypoxie, so vor allem im Schock, bei Exsikkose, entsteht in der Niere und in der Muskulatur eine sehr ausgeprägte Vasokonstriktion, während im Herzen Vasodilatation eintritt und die kardiale Fraktion

des Minutenvolumens ausgesprochen ansteigt. Im Hirn verhält sich der Kreislauf parallel mit den Veränderungen des Minutenvolumens.

Bei Hypoxie steigt der Druck im kleinen Kreislauf. Aus neueren Untersuchungen geht unzweifelhaft hervor, dass diese Druckerhöhung einerseits auf die Erhöhung des Minutenvolumens, andererseits auf die Kontraktion der pulmonalen Gefäße zurückzuführen ist. Bei einseitiger Lungenhypoxie kontrahieren die Lungengefäße lediglich in der hypoxischen Lunge. Diese Erscheinung bietet eine Erklärung dafür, dass sich auch bei Vorliegen ausgebreiteter Lungenatelektasien keine schwere arterielle Hypoxie entwickelt.

In akuten Zuständen sind die Prozesse innerhalb einer gewissen Grenze im allgemeinen reversibel, und die hämodynamischen Veränderungen kehren nach Reoxygenisation auf die normalen Werte zurück. Bei chronischer Hypoxie, z. B. bei emphysematösen Kranken, kann auf Grund von Literaturangaben und eigenen Beobachtungen festgestellt werden, dass nach kurzdauernder Sauerstoffeinatmung weder die Kontraktion der Nierengefäße noch die der Lungengefäße aufhört. Es scheint, dass es sich bei chronischer Hypoxie um eine tiefgehende Veränderung der Regulation handelt.

A. NIEDETZKY

BIOPHYSIKALISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

Beitrag zur Frage der mechanochemischen Kopplung

ERNST und KOCZKÁS hatten 1935 nachgewiesen, dass der gereizte und tetanisch verkürzte Muskel bei elastischer Inanspruchnahme ganz anders reagiert als der ruhende. Wenn nämlich der ruhende Muskel gedehnt und wieder losgelassen wurde, so wurde die bei der Arbeit der Dehnung angehäuften potenzielle Energie als gedämpfte elastische Schwingung abgegeben, während dieses Phänomen beim Dehnen und plötzlichen Loslassen des tetanisch verkürzten Muskels nicht in Erscheinung trat. Hieraus wurde gefolgert, dass der tetanisch verkürzte Muskel durch die Arbeit des Dehnens keine elastische potentielle Energie aufspeichert. Da nach allgemeiner Auffassung die mechanochemische Kopplung als eine wichtige Frage der Muskellehre betrachtet wird, untersuchten wir die Frage eingehend am Gastrocnemius und Semimembranosus. An beiden Muskeln ergaben die Versuche das vorstehend beschriebene Resultat.

Die hochgradige Dehnbarkeit des Semimembranosus erforderte eine neue Methode: durch Vermittlung eines aus drei Paar Rollen bestehenden gewöhnlichen Rollenzuges spannt der Magnet den Muskel. Auf dieser Weise wird erreicht, dass an den Rollenzug ein genügend grosses Gewicht gehängt werden kann, da

nur $\frac{1}{6}$ desselben auf die Dehnung des Muskels entfällt, während die magnetische Anziehung zur Überwindung der Kontraktion genügt. Die durch Reibung verursachte grosse Dämpfung hindert den Versuch nicht: das Ergebnis ähnelt der bisherigen, d. h. wenn der tetanisch verkürzte Muskel durch äussere Arbeit gedehnt wird, speichert dadurch der Muskel keine entsprechende elastische potentielle Energie auf, da keine elastische Rückschwingung besteht.

Die Ergebnisse werden mit den Stellungnahmen von F. B. STRAUB und V. A. HILL in Zusammenhang gebracht.

N. GARAMVÖLGYI

BIOPHYSIKALISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

Über das Z-Gebilde des quergestreiften Muskels

Die Diskussion über das Problem der Z-Membran hält seit Jahrzehnten an. Bereits 1936 hatten ERNST und KELLNER neben Anwendung optischer Methoden Untersuchungen mit Hilfe mechanischer Zerkleinerung empfohlen. Auf dieser Grundlage wurden Versuche zur Klärung des materiellen Bestehens und des Verhaltens der »Z-Membran« vorgenommen. Die Untersuchungen führten wir mit dem Mikromanipulator im Hängetropfen unter Anwendung von Glasnadeln durch, deren Spitze dünner als 1μ war. Die Nadeln stellten wir selbst unter dem Mikroskop mit Hilfe einer glühenden Platinschlinge her.

Durch sorgfältige Trennung der Fibrillen aus Flügelmuskeln von Insekten stellten wir fest, dass die entsprechenden Z-Linien zweier Fibrillen durch die zwischen denselben ausgespannten, ausserordentlich dehnbaren Fäden in Verbindung blieben. Durch Ziehen dieser Fäden können sich die Z-Linien der Fibrillen bedeutend deformieren. Diese Tatsache beweist die Kontinuität der Verbindung. Auf Grund von Untersuchungen an Froschmuskelfasern kann festgestellt werden, dass diese Behauptung auch für die Muskeln von Wirbeltieren gilt. Bei der Untersuchung der Z-Linie innerhalb der Fibrille fanden wir, dass auch diese hochgradig dehnbar ist.

Diese grosse Dehnbarkeit rückt erneut die Auffassung von MARCUS in den Vordergrund, dass das Z-Gebilde keine zusammenhängende Membran, sondern ein räumlich innerhalb der Faser befindliches Fadensystem bildet. Da diese Fäden die Fibrillen ohne Unterbrechung durchqueren und sich ihre intra- bzw. interfibrillären Abschnitte optisch ähnlich verhalten, empfehlen wir statt der Bezeichnungen intrafibrilläre »Z-Linie« und interfibrilläre »Grundmembran« für das ganze System die Benennung Z-Gebilde zu gebrauchen.

M. BÁRÁNY, J. SPIRÓ, GY. KÖTELES und E. NAGY

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Untersuchung der Aktin-Aktinbindung

Unter den Teilreaktionen der Aktin-Polymerisation wurde nur die Frage untersucht, welche Eiweissgruppen in der Bindung der fibrösen Aktinteile (FA) teilnehmen.

Ausgehend von KUSCHINSKYs und TURBAS Beobachtung, wonach die Polymerisation mit Salyrgan gehemmt werden kann, wurde nachgewiesen, dass die umgekehrte Reaktion — die Depolymerisation von FA mit Salyrgan — in hohem Masse vom pH abhängt. Bei pH 6,9 beträgt die Depolymerisation insgesamt 15%, bei pH 7,9 75%, bei pH 9,1 ist sie praktisch vollständig (37° C). Auch die maximale Depolymerisation ist völlig reversibel: hierzu genügt jedoch nicht im Überschuss zugegebenes Cystein allein, vielmehr ist auch gleichzeitig mit Salyrgan zugegebenes ATP erforderlich.

Da die Reaktion zwischen den organischen Quecksilberverbindungen und den SH-Gruppen des Eiweisses nicht nur in diesem pH-Bereich, sondern auch in viel breiteren pH-Intervallen praktisch vollständig vor sich geht, wurde angenommen, dass für diese Erscheinung eine andere, mit der SH-Gruppe in Bindung befindliche Eiweissgruppe verantwortlich sei. Nach Literaturangaben verbinden sich in Peptiden die SH-Gruppen mit Amino-Gruppen. Auch die pH-Abhängigkeit der mit Salyrgan vorgenommenen Depolymerisation zeigt, dass die Depolymerisation dort ausgeprägt in Erscheinung tritt, wo die Dissoziation der positiv geladenen Amino-Gruppen bereits begonnen hat.

Zur Klärung der Rolle der Amino-Gruppen wurde das Aktin mit spezifischen Reagenzien der Amino-Gruppe, wie Essigsäureanhydrid und Formaldehyd, behandelt. Azetylieren wir die Amino-Gruppen des Aktins, scheidet das Aktin in dem mit Natriumazetat zur Hälfte gesättigten Reaktionsgemisch aus und lässt sich nach der Isolierung in Wasser lösen. Das auf diese Weise behandelte Aktin verliert seine Amino-Gruppen (mit Ninhydrin gemessen) und ist zugleich vollständig depolymerisiert. Gibt man zu FA in zunehmender Konzentration Formalin, wird nach vollständiger Bindung der Amino-Gruppen — die aus der freiwerdenden Wasserstoffionenmenge bestimmt wurde — das Aktin vollständig depolymerisiert. Auch diese Reaktion ist völlig reversibel, falls man das Formalin aus dem Aktin entfernt. Andererseits bleibt, wenn das globuläre Aktin (GA) vorher mit Formalin inkubiert und sodann üblicherweise mit Salz polymerisiert wird, die Polymerisation dort, wo alle Amino-Gruppen gebunden sind, völlig aus.

Es wurde festgestellt, dass ATP die Depolymerisationswirkung sowohl von Salyrgan als auch von Formalin abwehrt. Gleichzeitig mit ATP zugegebene

Mg-Ionen steigern die Schutzwirkung des ATP. Bei Salyrgan scheint die Wirkung von ATP + Mg kompetitiv zu sein.

Die Polymerisation von GA kann demnach nicht nur durch Bindung der SH, sondern auch der Amino-Gruppen gehemmt werden bzw. lässt sich FA nach Bindung sowohl der SH-als auch der Amino-Gruppen reversibel depolymerisieren. Diese Tatsachen sowie die Schutzwirkung von ATP + Mg deuten darauf hin, dass der Bindung zwischen den SH- und Amino-Gruppen in der Kupplung der FA-Teile eine primäre Rolle zukommt.

Da das Glutamin synthetisierende Enzym und das Phenolsulfat konjugierende System der Leber von ATP gegen SH Reagenzien geschützt werden und die Schutzwirkung des ATP vom Mg gesteigert wird [Helv. Chim. Acta, **38**, 184 (1955) bzw. J. Biol. Chem. **213**, 161 (1955)], ergibt sich die Möglichkeit, dass die chemisch aktive Struktur der verschiedene Funktionen ausübenden Eiweisse einander sehr ähnlich sein kann.

A. KÖVÉR, T. KOVÁCS und T. KÖNIG

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

Untersuchung der Eigenschaften der Myosin-Cholinesterase

Im Zusammenhang mit der Erforschung der Spezifität der Myosin-Cholinesterase wurde der Einfluss des Ion-Milieus auf die Enzymaktivität untersucht.

Zu den Versuchen wurden folgende Präparate verwendet: SZENT-GYÖRGYSches B-Myosin, WEBERSches Myosin und kristallines L-Meromyosin. Die Messung der Cholinesterase-Aktivität erfolgte nach dem Verfahren von HESTRIN.

Das pH-Optimum der Cholinesterase-Aktivität von Myosin liegt bei pH 8,5, die optimale Substanzkonzentration bei $0,5 \times 10^{-3}$ M Azetylcholin. Bei höheren Azetylcholin-Konzentrationen ist Substrathemmung zu beobachten. In Anwesenheit von niedrigerer KCl-Konzentration nimmt die Cholinesterase-Aktivität des Myosins zu, bei höheren KCl-Konzentrationen nimmt sie dagegen ab. Das Optimum der Aktivierung liegt bei 0,1–0,2 M KCl Endkonzentration. Das Ausmass der Aktivierung und Hemmung verändert sich mit der pH-Erhöhung. Mit Zunahme der pH-Werte steigert sich die Enzymaktivität und nimmt die Aktivierbarkeit mit Kalium ab; gleichzeitig wird die Hemmung bei höheren KCl-Konzentrationen ausgeprägter. Die Steigerung der Aktivität tritt nicht infolge Veränderung der Ionstärke ein.

Bivalente Ionen (Mg^{++} , Mn^{++} , Ca^{++}) beeinflussen in den Endkonzentrationen 5×10^{-2} – 5×10^{-6} M nicht die Cholinesterase-Aktivität von Akto-

myosin, Myosin und kristallinem L-Meromyosin, während sie die Hirncholinesterase-Aktivität den Literaturangaben entsprechend auf das Vielfache steigern. In Anwesenheit von 10^{-4} M Mg^{++} bleibt die Hirncholinesterase aktivierende Wirkung von Mg^{++} auch im aktomyosinhaltigen Medium unverändert, d. h. durch die Bindung von Mg^{++} an das Myosin-Molekül wird die Aktivierung der Hirncholinesterase nicht beeinflusst. Die Myosin-Präparate enthalten — wie aus den durchgeführten Versuchen hervorgeht — Ca^{++} und Mg^{++} nicht in einer zur Aktivierung der Cholinesterase ausreichenden Menge, da Äthylen-diamin-tetraazetat bei pH 8 und niedriger Ionstärke die Cholinesterase-Aktivität des Myosins auch in tausendstel M Konzentration nicht herabsetzte.

Da die Myosin-Cholinesterase, wie die Untersuchungen zeigen, ein von der Azetylcholinesterase abweichendes Verhalten aufweist, ergibt sich die Möglichkeit des Vorhandenseins einer Cholinesterase neuen Typs.

I. BANGA, J. BALÓ und D. SZABÓ

I. INSTITUT FÜR PATHOLOGISCHE ANATOMIE UND EXPERIMENTELLE KREBSFORSCHUNG
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Beiträge zum biochemischen Aufbau der Kollagenfasern

Nach der bisherigen Auffassung erfolgt der Aufbau der Kollagenfasern aus einer einzigen Eiweissart. Eine geringe Menge Mukopolysaccharid kann in den Fasern nachgewiesen werden, doch ist diese nach den Angaben der Histologen zwischen den Fibrillen als Grundsubstanz anwesend. Nach unseren Untersuchungen wird die Kollagenfaser ähnlich wie Aktomyosin aus zwei Eiweissarten aufgebaut: aus dem ORECHOVITSCHSchen Prokollagen und einem unlöslichen Eiweiss, das wir Metakollagen benannten. Die Funktion der Faser — die in der auf Wirkung von Hitze und Chemikalien nachweisbaren Kontraktion-Relaxation zum Ausdruck kommt — geht nur dann vor sich, wenn die beiden, die Faser aufbauenden Eiweissarten chemisch gebunden sind. Am Aufbau der Kollagenfaser nehmen ausser den beiden Strukturproteinen auch noch Mukoproteide und Nukleotiden teil.

Diese Theorie vermochten wir durch Anwendung von polarisationsmikroskopischen, kolloidchemischen und enzymologischen Methoden zu beweisen; ferner konnten wir feststellen, dass jede Veränderung im molekulären Aufbau der Kollagenfaser auch in der Funktion eine Veränderung nach sich zieht.

Á. ULLMANN und F. B. STRAUB

MEDIZINISCH-CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Lokalisation der Amylasesynthese im Zellhomogenat

In einer vorhergehenden Arbeit wurde nachgewiesen, dass im Taubenpankreas-Homogenat *in vitro* Amylasesynthese vor sich geht, wenn die Versuche in Anwesenheit von Adenosintri-phosphat, Kaseinhydrolysat und Saccharose durchgeführt werden.

Da die Fermentsynthese nicht die ganze Zellstruktur beansprucht, untersuchten wir, welche subzelluläre Struktur für die Synthese verantwortlich sei.

Von den mit der Differentialzentrifuge getrennten Fraktionen verfügte allein die »Mitochondrien«-Fraktion über amylasesynthetisierende Aktivität. Die von den »Mitochondrien« synthetisierte Amylasemenge ist mit der im vollständigen Homogenat synthetisierten Amylasemenge identisch.

In den isolierten zellfreien Granülen ist die Amylasesynthese eine Funktion derselben Faktoren wie im vollständigen Homogenat: zur Synthese sind Adenosintri-phosphat und Kaseinhydrolysat unentbehrlich.

Bekanntlich ist Chloramphenicol in mikrobiologischen Versuchen ein spezifisches Hemmungsmittel der Eiweissynthese. In unseren Versuchen wurde die Amylasesynthese von Chloramphenicol in 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und Streptomycin in 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Endkonzentration vollständig gehemmt.

Anaerobiose, 10^{-2} M NaF, 10^{-3} M KCN und $5,10^{-4}$ M 2,4-Dinitrophenol hemmen die Amylasesynthese in Anwesenheit von ATP nicht.

HOKIN wies bei *in vitro*-Versuchen mit Taubenpankreasschnitten nach, dass zur Amylasesynthese gerade jene essentiellen Aminosäuren unentbehrlich sind, welche die Bestandteile der kristallinen Amylase bilden. Diese Angabe vermochten wir bei unseren mit »Mitochondrien« vorgenommenen Versuchen zu bestätigen. Wir stellten fest, dass gleichzeitig mit der Amylasesynthese auch die Menge der freien Aminosäuren abnimmt.

G. DÉNES, M. KRAMER, Á. ULLMANN und L. POLGÁR

MEDIZINISCH-CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Über den Wirkungsmechanismus der Akridine

In früheren Versuchen, die der Erklärung des Wirkungsmechanismus der Akridinderivate dienten, wurde festgestellt, dass diese Verbindungen die Atmung verschiedener Mikroorganismen hemmen. Aus anderen Untersuchungen

ging jedoch hervor, dass die bakteriostatische Wirkung bereits bei einer Konzentration eintritt, welche die Atmung noch nicht hemmt. Deshalb wurde es notwendig, neben der Atmungshemmung einen anderen Angriffspunkt zu suchen, der die Ursache der bakteriostatischen Wirkung erklären könnte.

Es erschien als sehr wahrscheinlich, dass die basisch reagierenden Akridinderivate an Nucleinsäuren gebunden die Eiweissynthese oder die Nucleinsäure-Eiweissverbindung bei der Zellteilung und dadurch die Vermehrung der Bakterien zu hemmen vermögen.

Bei unseren Untersuchungen benutzten wir Proflavin (3,6-Diaminoakridin). Zur Untersuchung der Eiweissynthese verwendeten wir die von *E. coli* und *B. cereus* erzeugten adaptiven Enzyme β -Galaktosidase bzw. Penicillinase.

Proflavin hemmte in der Konzentration $5 \cdot 10^{-5} M$ die Synthese und parallel auch die Oxydation der von *E. coli* erzeugten β -Galaktosidase vollständig. Dinitrophenol hemmte in $2,5 \cdot 10^{-4} M$ Konzentration die Synthese der β -Galaktosidase vollständig, was eindeutig darauf hinweist, dass die energetische Basis der Synthese aus oxydativer Phosphorylierung besteht.

Die Penicillinase-Synthese des *B. cereus* wird von $1 \cdot 10^{-5} M$ Proflavin vollständig gehemmt, während gleichzeitig die Oxydation nicht gehemmt wird. Die Synthese wird von Dinitrophenol selbst in der Konzentration $10^{-3} M$ nicht gehemmt, woraus hervorgeht, dass die energetische Basis der Synthese nicht die oxydative Phosphorylierung ist.

Aus den beiden Beobachtungen kann der Schluss gezogen werden, dass bei Mikroorganismen, bei denen die Energie von der Oxydation geliefert wird, die Hemmung der Oxydation und die Hemmung der Eiweissynthese zusammenfällt. Bei denjenigen Mikroorganismen jedoch, bei denen die Energie nicht durch Oxydation erzeugt wird, stimmt die bakteriostatische Konzentration mit der die Eiweissynthese hemmenden Konzentration überein.

B. F. STRAUB, Gy. ÁCS, T. GARZÓ, J. MOLNÁR und O. STEPHANECK

MEDIZINISCH-CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Der Mechanismus der aeroben Glykolyse in den Aszites verursachenden Ehrlichschen Karzinomzellen

Es ist bekannt, dass die Aszites verursachenden EHRLICHSchen Karzinomzellen über eine intensive aerobe Glykolyse verfügen (d. h. den PASTEUR-Effekt nicht aufweisen). Aus unseren Untersuchungen geht hervor, dass die aerobe Glykolyse in diesen Zellen dadurch möglich wird, dass diese Zellen die an der Glykolyse beteiligten einzelnen Fermente in anderer Menge und in anderer

intrazellulär-struktureller Anordnung enthalten als jene Zellen, die den PASTEUR-Effekt aufweisen.

Die Versuche nahmen wir an Homogenaten der Aszites verursachenden EHRLICHschen Karzinomzellen vor. Obige Feststellungen stützen wir auf folgende experimentelle Tatsachen:

1. Die Homogenate bilden in Anwesenheit von Glukose aerob und anaerob die gleiche Menge Milchsäure, doch ist aerob eine sehr bedeutende Phosphatesterifikation zu beobachten. Der entstandene Phosphatester ist Fruktosediphosphat. Die Anhäufung dieser Verbindung konnten wir in Versuchen mit radioaktivem Phosphor und Anionenaustauscher-Chromatographie nachweisen.

2. In den Homogenaten der EHRLICHschen Karzinomzellen ist auch ohne Hemmung der Adenosintriphosphatase sowie ohne Zugabe von Hexokinase ein hoher P/O-Wert (2,5—3,0) festzustellen.

3. Abweichend von anderen Zellen verfügen die Mitochondrien der EHRLICHschen Karzinomzellen über eine verhältnismässig geringe Adenosintriphosphatase-Aktivität. Gleichzeitig kann — wiederum von anderen Fällen abweichend — in diesen Zellen eine auf die Mitochondrien lokalisierte sehr starke Hexokinase-Aktivität nachgewiesen werden.

Auf Grund dieser Tatsachen kann angenommen werden, dass unter aeroben Verhältnissen das durch oxydative Phosphorylierung entstehende Adenosintriphosphat infolge der hohen Hexokinase- und niedrigen Adenosintriphosphatase-Aktivität an den Mitochondrien sofort zur Phosphorylierung der Glukose verwendet wird. Auf diese Weise wird die aerobe Glykolyse möglich. Im Homogenat ist Adenosintriphosphat in messbarer Menge zwar nicht anzutreffen, doch deutet auf seine Mitwirkung hin, dass in Gegenwart von Apyrase die Esterifizierung des anorganischen Phosphates — die Anhäufung von Fruktosediphosphat — ausbleibt.

J. DOMONKOS und I. HUSZÁK

HIRNFORSCHUNGSINSTITUT, SZEGED

Wirkung des pH auf den Glukosestoffwechsel überlebender Gewebe

In bei verschiedenem pH an Hirnschnitten vorgenommenen Untersuchungen wurde festgestellt, dass bei Erhöhung des pH ein Ketokörper entsteht. Das gleiche war auch bei Muskelgewebe zu beobachten. In Leber und Niere wurde bei alkalischem pH Ketokörperbildung nicht wahrgenommen. Dieser Keto-

körper entsteht bei alkalischem pH nur aus Glukose und Mannose, aus Fruktose und Galaktose dagegen nicht. Auch bildet er sich nur unter aeroben Verhältnissen, unter anaeroben nicht.

Der sich bei alkalischem pH anhäufende Ketokörper erwies sich als Brenztraubensäure.

Die Erzeugung dieses Ketokörpers wird von den die aerobe Glykolyse beeinflussenden Substanzen (Dinitrophenol, KCl) sowie von den die Glykolyse im allgemeinen beeinflussenden Stoffen (NaF, Jodazetat) gehemmt. Vom alkalischen pH wird weder die Sauerstoffaufnahme des Gewebes noch die Oxydation der als Nährstoff zugegebenen Brenztraubensäure beeinflusst.

Glukose-Utilisationsversuche an Hirnschnitten ergaben, dass mit der Erhöhung des pH der Glukoseverbrauch zunimmt. Bei pH 7,8 verschwinden etwa 25%—35% mehr Glukose als bei pH 6,8. Der aerobe Glukoseverbrauch nimmt bis pH 8,1 zu, hiernach rasch ab.

Die Erzeugung der Brenztraubensäure zeigt bei pH 6,8—7,8 langsame Zunahme, nach pH 7,8 weist sie bis pH 8,5 sprunghafte Erhöhung auf. Die Menge der im Laufe der aeroben Glykolyse erzeugten Milchsäure nimmt mit der pH-Erhöpfung ebenfalls zu, aber nicht sprunghaft wie die Brenztraubensäure. So steigt der Brenztrauben-Milchsäure-Index infolge der verhältnismässig grösseren Brenztraubensäure-Erzeugung mit der pH-Erhöpfung.

Unter anaeroben Verhältnissen vermindert sich die Utilisation der Glukose mit der pH-Erhöpfung. Bei pH 6,8—7,8 beträgt die Hemmung 15—20%. Ebenso wird auch die Erzeugung der Milchsäure gehemmt.

Die mit Hirnhomogenaten vorgenommenen Versuche ergaben im Gegensatz zu den Versuchen mit Hirnschnitten, dass die nach Erhöhung des pH bei Hirnschnitten beobachtete Verbrauchsdifferenz zwischen aerober bzw. anaerober Glukose beim Homogenat sich verwischt und die Utilisation der Glukose sowohl anaerob als auch aerob durch Erhöhung des pH nicht oder nur wenig zunimmt.

10^{-4} M Dinitrophenol und 10^{-1} M KCl steigern bekanntlich die aerobe Glykolyse und erhöhen die Sauerstoffaufnahme des Gewebes. Auf Wirkung dieser Substanzen wird der infolge des alkalischen pH erhöhte Glukoseverbrauch bzw. die aerobe Milchsäureerzeugung nur in geringem Masse weiter gesteigert, während die Sauerstoffaufnahme bedeutend zunimmt. Die bei alkalischem pH erzeugte Brenztraubensäure verschwindet also aller Wahrscheinlichkeit nach vor allem im Laufe der durch diese Substanzen gesteigerten Gewebsoxydation. Auf diese Weise ist die »hemmende« Wirkung von KCl und Dinitrophenol auf die Brenztraubensäureerzeugung zu erklären.

Zitronensäure-Synthese an Mitochondrien

Die Synthese der Zitronensäure lässt sich auch mit mitochondrialen Systemen und gelösten, gereinigten Enzymsystemen verwirklichen. In den Versuchen wurde die an Mitochondrien erfolgende Zitronensäurebildung zu dem Zweck untersucht, die Wechselwirkungen der verschiedenen intrazellulären Enzymsysteme kennenzulernen.

Die Entstehung der Zitronensäure wurde von Oxalazetat- und Azetat-Substraten ausgehend gemessen. Der Mechanismus dieses Prozesses ist nach den Untersuchungen von OCHOA, LIPMANN und Mitarbeitern folgender:

1. Azetat + CoA + ATP \rightarrow Azetyl-CoA + AP + PP
2. Azetyl-CoA + Oxalazetat $\xrightarrow{\text{kondensierendes Ferment}}$ Zitrat + CoA.

Es wurde festgestellt, dass in Rattenleberzellen die zitratsynthetisierende Aktivität — aus obigen Substraten — an den Mitochondrien stark konzentriert ist. Die spezifische Aktivität der Mitochondrien verändert sich ihrem strukturellen Zustand entsprechend. Die Synthese geht an Partikeln mit intakter Struktur mit maximaler Geschwindigkeit vor sich, die Präparation der Mitochondrien aus hypotonischem Medium sowie die nachträgliche Zerstörung der nativ präparierten Mitochondrien durch hypotonische Inkubation oder mehrmaliges Gefrieren und Auftauen führt zu starker Verminderung der Zitronensäure-Synthese.

Auf Grund des Vergleiches dieser Angaben mit den anlässlich der Untersuchung der Hydrolyse des Azetyl-CoA ausführenden Fermentes (Deazylase) gewonnenen früheren Ergebnissen, kann festgestellt werden, dass diejenigen Umstände, die zur Hemmung der Zitronensäure-Synthese führen, gleichzeitig die Deazylase-Aktivität erhöhen. Die Strukturempfindlichkeit der Synthese wird daher in der Weise erklärt, dass das kondensierende Ferment und die Deazylase um den Verbrauch des gemeinsamen Substrates, des Azetyl-CoA, wetteifern. Bei der Schädigung der Struktur wird das Gleichgewicht der beiden Prozesse in Richtung der Hydrolyse verschoben, die Verminderung der Synthese ist eine Folge des eintretenden Azetyl-CoA-Mangels.

Auch zwischen voneinander strukturell differenzierten Enzymsystemen ist eine Wechselwirkung nachweisbar. Werden die Mitochondrien mit der löslichen Zellenzyme und Mikrosomen enthaltenden Fraktion («Supernatans») vereinigt, verändert sich die Geschwindigkeit der Zitronensäure-Synthese. Obwohl das Supernatans allein aus den gegebenen Substraten Zitronensäure praktisch nicht erzeugt, ist es imstande, die Zitrat-Synthese der Mitochondrien unter gewissen Umständen stark zu erhöhen und in anderen Fällen wesentlich herabzusetzen. Mit dem eiweissfreien Extrakt des Supernatans lässt sich dieser Effekt

nicht reproduzieren, so dass auch hier eine enzymatische Wechselwirkung angenommen werden muss.

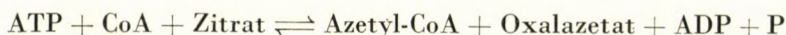
Aus den Resultaten wird der Schluss gezogen, dass die mitochondriale Zitronensäure-Synthese von den Enzymen der Mitochondrien und des Supernatans wesentlich beeinflusst und so die Geschwindigkeit der an den Mitochondrien vor sich gehenden Stoffwechselprozesse von diesen enzymatischen Wechselwirkungen geregelt werden kann.

M. WOLLEMAN

STAATLICHES INSTITUT FÜR NEUROCHIRURGIE, BUDAPEST

Mechanismus der Zitrataktivierung in Hirnextrakten

In vorangegangenen Versuchen (XX. Wanderversammlung der Ungarischen Gesellschaft für Physiologie, 1954) stellten wir fest, dass der Mechanismus der Zitrataktivierung in Hirngewebsextrakten, ebenso wie in Lebergewebsextrakten nach folgender Gesamtgleichung vor sich geht :



Laut SRERE und LIPMANN ist dieses Ferment, das sog. zitrataktivierende Ferment, mit dem von OCHOA gereinigten kondensierenden Ferment, zu dessen reversibler Funktion ATP nicht erforderlich ist, nicht identisch.

In weiteren Versuchen wiesen wir nach, dass sowohl die aus Taubenleber als die aus Rinderhirn gereinigten Extrakte kondensierende Fermentaktivität ausüben. Die beiden Fermentwirkungen lassen sich differenzieren : wurde das kondensierende Ferment aus Schweineherz 30fach gereinigt, sank die Wirkung des zitrataktivierenden Fermentes auf 1/3. Diese verminderte Zitrataktivierung konnte jedoch 10fach gesteigert werden, wenn aus Schweineherz isoliertes phosphorylierendes Ferment zugegeben wurde. Dieses Ferment synthetisiert durch phosphoryliertes Coenzym ATP aus Succinyl-CoA und ADP. Das phosphorylierende Ferment wies an und für sich weder kondensierende noch zitrataktivierende Fermentaktivität auf.

Aus diesen Versuchen kann der Schluss gezogen werden, dass sich der Prozess der Zitrataktivierung aus Teilreaktionen zusammensetzt.

Bei Versuchen mit Fluoressigsäure und Fluorzitronensäure wurde festgestellt, dass diese Verbindungen an der Azetyl-CoA- und Azetylcholinbildung in gleicher Weise teilnehmen können.

Das Salizylat-Ion als zersetzendes Agens

Die Wirkung des *in vivo* gegebenen Salizylats auf die O₂-Aufnahme sowie den ATP- und KrP-Gehalt verschiedener Gewebe der Ratte (Muskel, Leber, Nebenniere) wurde untersucht. Ähnlich dem Dinitrophenol steigert Salizylat die O₂-Aufnahme, senkt aber gleichzeitig das Niveau der makroergen P-Ester (= zersetzende Wirkung).

Die experimentellen Ergebnisse werden teils vom Gesichtspunkt der chemischen Struktur der zersetzenden Agenzien, teils von dem des Wirkungsmechanismus des Salizylats besprochen.

Á. PRÉKOPA, B. ROSDY, Á. SZÖÖR und B. TANKÓ

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Vergleichende Untersuchungen des Stoffwechsels karzinomatöser und normaler Gewebe

Es wurde untersucht, ob die Phosphohexose-Isomerase der karzinomatösen Gewebe eine ebensolche Spezifität besitzt wie die der normalen. Die Organe von Kaninchen mit BROWN—PEARCE Karzinom sowie aus dem Hepatom von mit Buttergelb behandelten Ratten gewonnenen Enzymextrakte wirkten auf Glukose-4-Phosphat, Glukose-6-Sulfat oder 6-Methyl-Glukose ebensowenig, wie die normalen Kontrollen: als Substrat bewährte sich auch hier nur Glukose- bzw. Fruktose-6-Phosphat. In der Spezifität ist also, zumindest bei ungereinigten Enzympräparaten, kein Unterschied zu erkennen. Das Gleichgewicht tritt auch hier bei der Entstehung von etwa 2/3 Aldose ein.

Hiernach war die Basis vorhanden, um durch Messung der Enzymmenge feinere Unterschiede zu suchen. Weder in dem durch Buttergelb erzeugten Hepatom noch in den Organen der Kaninchen mit BROWN—PEARCE Karzinom war im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollen im Isomerasegehalt der Gewebe eine Differenz festzustellen. Besondere Bedeutung verleihen der Frage die neuesten Untersuchungen von BODANSKY [Cancer, 7, 1191 (1954)], in denen er an menschlichem Material eine wesentliche Zunahme der Enzymmenge im karzinomatösen Serum feststellte; die Geschwulst selbst untersuchte dieser Autor nicht, auch nicht an Tiermaterial. Es könnte angenommen werden, dass

der erhöhte Isomerase-Spiegel im Serum auf den vermehrten Isomerase-Gehalt der Geschwülste zurückzuführen sei, doch dürfte dies nach obigen Feststellungen nicht mehr akzeptierbar sein. Um so interessanter erscheint, dass die Erhöhung des Isomerase-Spiegels im Vergleich zum Normalen — parallel mit der Entwicklung der Krebsmetastasen — auch im Serum der Kaninchen mit BROWN—PEARCE Krebs festgestellt werden konnte. Infolgedessen dürfte das karzinomatöse Kaninchen ein geeignetes Objekt sein, um zu erklären, warum der Isomerase-Spiegel im Serum steigt.

Bei Untersuchungen über den Nukleinsäurestoffwechsel sollte der Thymingehalt der Desoxyribonukleinsäure-Fractionen bestimmt werden. Laut KUSIN und DAWIDOWA ist der Thymingehalt im DNS der Organe von Kaninchen mit BROWN—PEARCE Karzinom bedeutend erhöht. In eigenen Versuchen wurde die Leber der Versuchstiere aufgearbeitet: bei Anwendung der auch von den genannten Autoren benutzten Methode konnte die von ihnen beschriebene Erhöhung nicht festgestellt werden. Unsere Erfahrungen ergaben, dass die angewandte Bestimmungsmethode nicht zuverlässig ist; wir führten daher das von WOODHOUSE ausgearbeitete Verfahren (1949) aus, das die zahlreichen Fehler der auch von KUSIN und DAWIDOWA verwendeten HUNTERSchen Methode (1936) nicht aufweist. Bei den Untersuchungen mit diesem zuverlässigeren Verfahren konnten die Beobachtungen der sowjetischen Autoren über die wesentliche Zunahme des Thymingehaltes reproduziert werden.

A. NOWOTNY und R. BACKHAUSZ

ZENTRALES FORSCHUNGSINSTITUT DES UNGARISCHEN BLUTTRANSFUSIONSDIENSTES,
BUDAPEST

Partieller Abbau der roten Blutkörperchenmembran

In früher mitgeteilten Versuchen stellten Verfasser fest, dass die Geschwindigkeit der bei der Proteolyse eintretenden Amino-N-Befreiung mit der Inaktivierung des Antigens in Parallele gestellt werden konnte. In Ergänzung dieser Versuche wurde jetzt untersucht, ob mit der Inaktivierung des Antigens der Abbau des Polysaccharids bzw. das Freiwerden einer reduzierenden Substanz verbunden ist. Hierbei war Polysaccharidabbau nicht zu beobachten.

Im weiteren wurde die Stroma- (S) Lösung kurze Zeit bei niedriger Säuren- bzw. Laugen-Endkonzentration saurer bzw. alkalischer Zersetzung ausgesetzt. Die S-Lösung sowohl der A- wie der B-Gruppe verlor auf Wirkung der sauren und alkalischen Zersetzung ihre Antigenaktivität. Während sich jedoch im Laufe der sauren Zersetzung die S-Lösungen im gleichen Ausmass inaktivierten, verschwand die Antigenaktivität der Gruppe A im Laufe der alkalischen

Zersetzung im Durchschnitt in der halben Zeitspanne wie bei der Blutgruppe B. Die Geschwindigkeit der Antigeninaktivierung wurde mit der freiwerdenden Amino-N-Menge verglichen und festgestellt, dass die beiden Kurven ungefähr gleichmässig verlaufen, also die Inaktivierung des Antigens mit der Spaltung von Peptidbindungen einhergeht. Das gleiche Resultat kam zustande, wenn die Veränderung der ausfällbaren Proteinmenge als Funktion der Zeit im Vergleich mit der Geschwindigkeit der Antigenaktivierung untersucht wurde. In den im Laufe der Hydrolyse zu verschiedenen Zeitpunkten entnommenen Proben konnte das Erscheinen reduzierender Substanzen nicht nachgewiesen werden.

Endlich wurde die Membran der roten Blutkörperchen mit fraktionierter Extraktion in ihre Komponenten zerlegt. Nach den mit verschiedenen Alkoholkonzentrationen vorgenommenen Extraktionen wurden die Extrakte im Vakuum einkonzentriert, mehrmals durch wiederholtes Fällen mit Azeton gereinigt und die chemische Natur des vom Gesichtspunkt des Blutgruppenantigens aktiven Präparates untersucht.

Bei der Untersuchung der chemischen Natur sowohl der aktiven wie inaktiven Extrakte veränderte sich die nach KJELDAHL bestimmbare N-Menge obenhin linear mit der Antigenaktivität, während dies bei der mit der MOLLISCH-Reaktion bestimmbaren Polysaccharidmenge nicht der Fall war. So enthielten z. B. die inaktiven Extrakte eine wesentliche Polysaccharidmenge, während gleichzeitig ihre N-Menge nicht bestimmt werden konnte.

Diese aktiven Extrakte, die neben Eiweiss auch Polysaccharid enthielten, wurden der Proteolyse unterworfen. Auf Wirkung der Trypsinverdauung war in 16 Stunden durchschnittlich 30%ige Inaktivierung zu beobachten.

Während der Trypsinbehandlung blieb der Polysaccharidteil unverändert intakt.

Bei den mit partiellem Abbau vorgenommenen Versuchen konnte also festgestellt werden, dass die Inaktivierung des Antigens auf die Spaltung der Peptidbindungen zurückzuführen ist.

GY. SÁVAY und B. CSILLIK

ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

Mikroskopische Lokalisation des Kaliums in markhaltigen Nervenfasern

Auf Grund der histochemischen Untersuchung der N. ischiadicus-Fasern von Fröschen und Säugern wurde festgestellt, dass sich der grösste Teil des intrazellulären Kaliums auf dem Gebiet der RANVIERSchen Einschnürungen

befindet. Auf Wirkung von CO_2 bewegt sich das Kalium zum Internodium hin. Bei Abkühlung unter 0°C verlässt das Kalium die Faser und diffundiert in das Interstitium. Bei *in vivo*-Versuchen gewinnt die auf Kältewirkung entleerte Nervenfasern ihre ursprüngliche histochemische Struktur innerhalb von 2 Stunden zurück. Die Untersuchungsergebnisse werden vom Gesichtspunkt der saltatorischen Ausbreitung des Nervenreizes, der blockierenden Wirkung von CO_2 und der Abkühlung sowie der Kaliumbindungsfähigkeit der Nervenfasern besprochen.

B. FLERKÓ

ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

Die Rolle hypothalamischer Strukturen bei der Hemmungswirkung des erhöhten Östrogenblutspiegels auf die Gonadotrophinsekretion

Auf Grund früherer Versuche [FLERKÓ: Acta Morph. Hung. 4, 475 (1954)] wurde die Arbeitshypothese gestellt, dass sich in der Gegend der paraventriculären Kerne des Hypothalamus Strukturen befinden, die bei der hemmenden Rückwirkung des Östrogenblutspiegels auf die Sekretion gonadotropher Hormone durch den Vorderlappen eine Rolle spielen. — Diese Arbeitshypothese wurde mittels der parabiotischen Methode einer näheren Prüfung unterworfen. Zu den Versuchen wurden infantile weibliche Albinoratten verwendet, von denen der eine in Parabiose gebrachte Partner 35 Tage alt war und im Zeitpunkt der Vereinigung kastriert wurde, der andere als Testtier dienende Partner stets intakt blieb. Als Test für die zirkulierende Gonadotrophinmenge (F. S. H.) dienten Gewicht und Gewebsreaktionen des Uterus sowie — auf Grund der Untersuchungen von CLAESSION und HILLARP — der Lipoidgehalt des interstitiellen Gewebes im Eierstock des Testtieres.

Gegenüber dem Uterusgewicht von im Mittelwert 133 mg des mit dem kastrierten Tier 10 Tage in Parabiose befindlichen intakten Partners und der, wie aus der Gewebsstruktur geschlossen werden konnte, im allgemeinen »stark erhöhten« Follikelhormonproduktion betrug das Uterusgewicht des mit dem 10 Tage lang mit $1\ \mu\text{g}/\text{Tag}$ Östradiolpropionat behandelten kastrierten Partners in gemeinsamer Zirkulation befindlichen intakten Partners im Mittelwert 39 mg, und die aus der Gewebsstruktur zu folgernde Östrogenproduktion wies lediglich einen »markierten« Wert auf. — Wurde indessen ein im Alter von 30 Tagen in der paraventriculären Area lädiertes Tier nach der Kastration im Alter von 35 Tagen mit einem 30tägigen intakten Tier zusammengenährt, so betrug

das Uterusgewicht des mit diesem 10 Tage lang in Parabiose lebenden intakten Partners, trotz der Behandlung des kastrierten und hirnlädierten Partners mit 1 μg Östradiol, im Mittelwert 76 mg, entsprechend der aus der Gewebsstruktur zu schliessenden »erhöhten« Follikelhormonproduktion. — Es besteht also zwischen dem Uterusgewicht und der Gewebsstruktur der mit nach paraventrikulärer Läsion und ohne diese mit Follikelhormon behandelten und kastrierten Tiere in gemeinsamem Kreislauf befindlichen intakten Tiere bzw. zwischen der Follikelhormonproduktion der Ovarien dieser Tiere eine signifikante Differenz (4,5), aus der auf eine verschiedene- und zwar bei den hirnlädierten im Vergleich zu den anderen gesteigerte — gonadotrophe Aktivität der Hypophyse der kastrierten Mitglieder der beiden Gruppen geschlossen werden kann. — Auch die histochemischen Befunde in bezug auf den Lipoidgehalt der interstitiellen Drüsensubstanz des Ovariums bestätigen dies.

Aus den Versuchen geht demnach hervor, dass durch die mit der stereotaktischen Methode hervorgerufene Läsion der paraventrikulären Area die durch Kastration auslösbare, gesteigerte Produktion von Gonadotrophormon ausgeübte Hemmungswirkung von täglich 1 μg Follikelhormon gehemmt bzw. herabgesetzt wird. — Ferner deuten die Ergebnisse darauf hin, dass das Follikelhormon seine auf die Erzeugung von Gonadotrophormon ausgeübte Hemmungswirkung durch das Nervensystem betätigt, bzw., dass die Intaktheit gewisser — hauptsächlich hypothalamischer — neuraler Strukturen erforderlich ist, damit diese Hemmungswirkung vollständig zur Geltung komme.

G. HETÉNYI JR. und M. FORBÁTH

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

Wirkung des hohen Blutzuckerspiegels auf den Stoffwechsel des diabetischen Tieres

In Versuchen am Hund suchten wir die Frage zu beantworten, inwieweit bei Diabetes dem hohen Blutzuckerspiegel eine die Stoffwechselstörung kompensierende Rolle zugeschrieben werden kann. Pankreatektomierten Tieren wurden bei unseren 6—12 Tage nach der Operation vorgenommenen Versuchen die beiden Nieren herausgenommen (oder die Ureter unterbunden) und sodann durch eine 2 Stunden dauernde Glukoseinfusion der Blutzuckerspiegel auf ein hohes Niveau eingestellt. Wir bestimmten den Glukosespiegel im Blut, den Phosphor (P), Rest-N (RN) und Amino-N-Spiegel im Plasma, die Zuckeraufnahme der Muskeln der linken hinteren Extremität und den Glykogenspiegel

des Muskels. Zur Kontrolle wurden die gleichen Untersuchungen an normalen Tieren vorgenommen, ferner an diabetischen Tieren, und solchen normalen, denen nur die Nieren entfernt waren, jedoch keine Zuckerinfusion erhielten.

Nachdem wir an 14 diabetischen Tieren den Blutzuckerspiegel mit zweistündiger Infusion auf Werte von 637—1105 mg%, im Mittelwert 868 mg%, erhöht hatten, untersuchten wir nach Beendigung der Infusion den Blutzuckerspiegel halbstündlich. Dieser veränderte sich, von gewissen Schwankungen abgesehen, in den ersten 3 Stunden nicht wesentlich, und begann sogar bei den auch noch in der 4. Stunde beobachteten 5 Tieren noch zu steigen. Bei 3 von 4 Tieren, bei denen der Blutzuckerspiegel auf 366—443 mg% eingestellt war, erhielten wir ein ähnliches Bild.

Um dieses überraschende experimentelle Resultat erklären zu können, untersuchten wir an 11 diabetischen Tieren die Zuckeraufnahme der Muskeln der linken hinteren Extremität in der Periode nach der Infusion. In Kenntnis des nach bester Schätzung festgestellten Gewichtes des untersuchten Muskelgebietes, den extrazellulären Raum mit 23%, das gesamte Muskelgewicht mit 50% des Körpergewichtes annehmend, konnte nachgewiesen werden, dass wenn sämtliche Muskeln den Zucker in gleichem Ausmass aufnehmen wie der untersuchte, die relative Konstanz des Blutzuckerspiegels nur dann erklärt werden kann, wenn wir annehmen, dass die Leber auch unter diesen Umständen eine bedeutende Menge Zucker abgibt. Auf Grund der vorherigen Angaben kann diese Menge auf 3,5—12,2 mg/Tiergewicht kg/Min. geschätzt werden. Erhöhten wir bei 5 nicht diabetischen Kontrolltieren den Blut-Zuckerspiegel auf 417—953 mg%, begann dieser nach Beendigung der Infusion sogleich in einem Ausmass zu fallen, das allein mit der Zuckeraufnahme des Muskels nicht zu erklären ist; durch ähnliche Berechnungen kann nachgewiesen werden, wieviel Zucker von der Leber ungefähr aufgenommen wird.

In weiteren Versuchen suchten wir Einblick in den Mechanismus zu gewinnen, auf Grund dessen es bei diabetischen Tieren auch noch bei einem derart hohen Zuckerspiegel zur Bildung von Glukose kommt. Deshalb versuchten wir, durch Verfolgung des RN-Spiegels im Blutplasma, bzw. auf Grund des Amino-N-Gehalts auf den Eiweisszerfall bzw. auf die Glykoneogenese aus Eiweiss Schlüsse zu ziehen. In Vorversuchen wurde festgestellt, dass allein die Entfernung der Nieren bei normalen Tieren in 6 Stunden zu einer etwa 10 mg%igen Erhöhung des RN-Spiegels führt und dass auch bei diabetischen Tieren nur in dem Falle eine bedeutendere RN-Erhöhung eintritt, wenn die hier zu beobachtende spontane Erhöhung des Zuckerspiegels etwa 400 mg% erreicht. Bei den diabetischen Tieren betrug die Erhöhung des RN in der 180. Minute nach Beendigung der Infusion im Durchschnitt 20,2 mg% während der Amino-N-Spiegel im Plasma um 2,3 mg% stieg. Bei normalen Tieren betrug die durchschnittliche Veränderung des RN-Spiegels 1,2 mg% (in einigen Versuchen stieg er, in anderen fiel er), während der Amino-N-Spiegel unverändert blieb.

Diese Versuche zeigten, dass die für die diabetische Stoffwechselstörung so charakteristische gesteigerte Glukoneogenese während der Hyperglykämie nicht ab-, sondern eher zunimmt.

Scheinbar fällt hierbei auch den Nebennieren eine Rolle zu, da aus Vorversuchen hervorgeht, dass beim adrenektomierten pankreatektomierten Hund nach Beendigung der Infusion der Blutzuckerspiegel sinkt, wenn auch nicht in solchem Ausmass wie beim normalen Tier. Bei diesen Tieren bleibt die als Begleiterscheinung der Zuckerinfusion auftretende Erhöhung des RN-Spiegels aus.

Der Glykogenspiegel des Muskels steigt beim diabetischen Tier trotz der erhöhten Zuckeraufnahme selbst während exzessiver Hyperglykämie nicht. Am normalen Tier lässt sich die Erhöhung des Muskelglykogenspiegels gut demonstrieren. Bei Insulinmangel ist also auch die periphere Glykogensynthese gestört.

M. FORBÁTH und G. HETÉNYI JR.

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

Wirkung der Fruktose-, Glycerin- und Brenztraubensäurebelastung bei Pankreas-Diabetes

In unserem Institut früher durchgeführte Versuche hatten gezeigt, dass im Gegensatz zu den bei intakten Tieren gewonnenen Ergebnissen der P- und K-Spiegel im Plasma beim pankreasdiabetischen Hund durch Glukosebelastung überhaupt nicht herabgesetzt wird, obwohl Zuckeraufnahme und Sauerstoffverbrauch des Muskels auf Wirkung der Hyperglykämie zunehmen. Bei den gegenwärtigen Versuchen sollte festgestellt werden, auf welche Weise der P-, K- und Aminostickstoffspiegel des diabetischen Tieres von Substanzen beeinflusst wird, in deren Intermediärstoffwechsel die erste Phase ähnlich wie bei der Glukose in der Phosphorylation besteht.

Die Versuche wurden an pankreatektomierten, mit Morphin-Chloralose narkotisierten Hunden vorgenommen. Auch die Durchblutung des Muskels und dessen Sauerstoffverbrauch *in situ* wurden gemessen.

In der Anfangsdosis von 0,5 g/kg und in 60 Minuten dauernder Infusion von 20 mg/kg/Min. setzt Fruktose den P- und K-Spiegel im Plasma herab; der Amino-N-Spiegel bleibt unverändert und der Sauerstoffverbrauch des Muskels wird erhöht.

Von 1 g/kg Glycerin i. v. und hiernach folgender 20minütiger Infusion wird der P- und K-Spiegel im Plasma in ähnlicher Weise herabgesetzt, während der Amino-N-Spiegel auch in diesem Falle keine wesentliche Veränderung

aufweist. Sauerstoffverbrauch und insbesondere die Zuckeraufnahme des Muskels nehmen sehr wesentlich zu.

Endlich untersuchten wir die Wirkung der Brenztraubensäure, in deren Utilisation die Phosphorylation keine obligate Phase bildet. Nach 0,5 g/kg intravenös verabreichtem Natriumpyruvat folgte eine 20minütige Infusion, wonach der P-Spiegel im Plasma, der O_2 -Verbrauch des Muskels und dessen Glukoseaufnahme unverändert blieben, während sich die K-Konzentration im Plasma verminderte.

Wahrscheinlich wird der P-Spiegel im Plasma durch Fruktose und Glycerin deshalb herabgesetzt, weil sich diese Stoffe während der Belastung in den Zellen in phosphorylierter Form vermehren. Hierauf weist auch der Umstand hin, dass der P- und K-Spiegel im Plasma nach Beendigung der Belastung sofort auf den ursprünglichen Wert zurückkehrt.

Scheinbar gelangt die Glukose bei Diabetes entweder nicht in die Zellen oder — was wahrscheinlicher ist — eines ihrer intermediären Abbauprodukte wird dephosphoryliert und so dass der anorganische P-Spiegel im Plasma nicht herabgesetzt wird. Die den P-Spiegel senkende Wirkung des Insulins lässt sich nur teilweise mit der Vermehrung von Hexophosphaten erklären. Hierauf deutet der Umstand, dass selbst mit der Einführung einer sehr grossen Fruktose- bzw. Glycerinmenge nur eine sehr mässige Senkung des Phosphorspiegels hervorgehoben werden kann und dass der Amino-N-Spiegel im Plasma von keinem der beiden Stoffe herabgesetzt wird, obwohl dies ebenfalls zur Insulinwirkung gehört. Hieraus schliessen wir, dass die Insulinwirkung nicht einfach mit der Erhöhung der Zuckeraufnahme erklärt werden kann.

A. MARTONOSI, É. P.-SZABÓ und B. ISSEKUTZ JR.

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

Wirkung des Insulins auf die Osmoregulation überlebender Gewebe

Es ist eine anerkannte Tatsache, dass Osmoregulationsfunktion und Energieumsatz der Gewebe eng zusammenhängen. Da eine der wichtigsten Wirkungen des Insulins in der Steigerung der oxydativen Phosphatester-Generalisierung besteht, liegen zwischen den Grundfragen der geweblichen Osmoregulation und der Insulinwirkung unmittelbare Beziehungen vor.

Auf Grund dieser Überlegung untersuchten wir die Insulinwirkung in Anwesenheit von Glukose, Fruktose, Galaktose, Natriumpyruvat auf den Wasser- und Ionenumsatz von in hypo- bzw. isotonischem Medium inkubierten Ratten-

diaphragmen, Rattenleber- und Hirnschnitten sowie Taubenbrustmuskel- und Hirnschnitten.

In Glukose bzw. Fruktose (100 mg%) enthaltendem hypotonischem Medium können die hochgradige »Schwellung« und Kaliumabgabe der in Luft-Gasphase inkubierten Diaphragmen durch Insulin vermindert werden. Wird die Inkubation im Sauerstoffraum vorgenommen, ist die »Schwellung« selbst in stark hypotonischem Medium (0,4% NaCl Phosphatpuffer) nur gering und lässt sich in Anwesenheit von Glukose durch Insulin nicht beeinflussen, obwohl Insulin die Kaliumabgabe der Diaphragmen auch in diesem Falle herabsetzt. Die schwellungsvermindernde Wirkung des Insulins wird wahrscheinlich durch seine Glykogen synthetisierende Wirkung und die diese begleitende Wasseraufnahme in den Hintergrund gerückt.

Die die Schwellung der Rattendiaphragmen hemmende Wirkung des Insulins lässt sich in Anwesenheit von Natriumpyruvat bei 100%iger Sauerstoff-Gasphase sowohl im hypo- als auch im isotonischen Medium nachweisen, und diese Wirkung ist im Medium mit niedrigem Kaliumgehalt von der Verminderung der Kaliumabgabe, im Medium mit hohem Kaliumgehalt von der Steigerung der Kaliumaufnahme begleitet. Bei den in Anwesenheit von Natriumpyruvat inkubierten Taubenbrustmuskel- und Hirnschnitten tritt diese Insulinwirkung in der Mehrzahl der Fälle ebenfalls in Erscheinung. Unter ähnlichen Bedingungen wird die Schwellung von Rattenhirnschnitten durch Insulin nicht beeinflusst.

Unsere Versuchsergebnisse bieten weitere Angaben zur Unterstützung der Auffassung, dass eine der Hauptwirkungen des Insulins in der Förderung der Neubildung der energiereichen Phosphatester besteht.

A. GRASTYÁN, L. MOLNÁR und G. BOZSIK

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT UND NERVENKLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

Über den Mechanismus des Insulinkomas

Nach allgemeiner Ansicht weisen die verschiedenen Segmente des Zentralnervensystems anoxischen Wirkungen gegenüber eine ihrer phylogenetischen Entwicklungsstufe entsprechende Empfindlichkeit auf. Eine vorangegangene Untersuchungsserie über die Insulinwirkung liess diese streng schematisierende Auffassung nach eingehender Analyse der klinischen Symptome als hinfällig erscheinen. Auch die neueren elektrophysiologischen Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Narkotika haben gezeigt, dass Anoxie gegenüber die polysynaptischen Systeme des Hirnstammes am empfindlichsten sind. Ein

primärer Angriffspunkt im Hirnstamm war, angesichts der gemeinsamen Charakteristika, die sich im Stoffwechsel des Nervensystems während des Sauerstoffmangels und der Hypoglykämie zu erkennen geben, auch bei letzterer anzunehmen. Wir versuchten durch parallele Analyse der Reizbarkeitsveränderungen der motorischen Rinde, der in Frage kommenden subkortikalen Gebiete sowie der die Reize begleitenden symptomatischen Veränderungen dieser Frage näherzutreten.

Diese Versuche wurden an 13 Katzen mit eingebauten Reiz- und Ableitungselektroden vorgenommen. Zur Feststellung des Reizbarkeitsgrades bestimmten wir an der motorischen Rinde die Chronaxie, auf dem Subkortex die in Volt ausgedrückte Reizschwelle. Es wurde darauf geachtet, dass die Reizungen bzw. Ableitungen zu jenem Zeitpunkt vorgenommen werden, in dem die für die einzelnen Segmente des Nervensystems charakteristischen Symptomen- gruppen auftreten. Sämtlichen Tieren wurde eine letale Insulindosis verabreicht.

Bei den Versuchen konnte festgestellt werden, dass die Reizung der *Formatio reticularis mes.* bzw. hauptsächlich die der hinteren Kerngruppe des Hypothalamus imstande ist, in einem Stadium des Insulinkomas, in dem bereits jeder äussere Reiz, also auch ein sehr starker Schmerzreiz völlig wirkungslos bleibt, einen dem physiologischen ähnlichen Zustand herbeizuführen.

Dass es sich tatsächlich um eine das ganze Nervensystem beeinflussende Wirkung und nicht um einem nur an die Reizstelle gebundenen Automatismus handelt, wird in erster Linie dadurch bestätigt, dass ein ausschliesslich an die Intaktheit der senso-motorischen Rinde gebundener Reflex, wie z. B. die *placing reaction*, für die Dauer der Reizung zurückkehrt; gleichzeitig kann sich die eventuell verlängerte Chronaxie auf ihren Ausgangswert vermindern, während sich die elektrische Tätigkeit der Rinde normalisiert. Eine ähnliche Wirkung war bei der Reizung anderer Gebiete nicht wahrzunehmen.

Die Messung der Reizbarkeit verschiedener Strukturen des Nervensystems lieferte Angaben, die mit diesen Tatsachen gut in Einklang zu bringen waren. Die Chronaxie der Rinde war in den meisten Fällen im mesencephalen Stadium des Insulinkomas verlängert, ja in drei Fällen stellten wir im Stadium der kortikalen bzw. diencephalen Merkmale sogar Chronaxie-Verminderung fest. Demgegenüber erhöhte sich die Reizschwelle der erwähnten subkortikalen Gebiete allmählich, parallel mit dem Fortschreiten der klinischen Symptome. Auf das verhältnismässig lange Fortbestehen der Funktionsfähigkeit der motorischen Rinde deutet auch die Tatsache, dass die voll entwickelte Enthirnungsstarre durch kortikale Reizung sofort aufgehoben werden kann.

Die angeführten Tatsachen weisen eindeutig darauf hin, dass im hypoglykämischen Zustand, wie auch bei gewissen Narkotika, in der Entwicklung der Symptome der Funktionsveränderung der mesodiencephalen polysynaptischen Systeme eine primäre Rolle zukommt.

A. TIGYI und K. LISSÁK

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

Beiträge zur Frage des Vagustodes

Von den bisherigen Ergebnissen ausgehend, die in der Untersuchung des Mechanismus der durch Vagotomie verursachten pulmonalen Infiltration erzielt wurden, befassten wir uns mit der Frage der Todesursache zervikal vagotomierter Tiere. Auf Grund der Versuche konnte festgestellt werden, dass die Theorien über den Vagustod, welche die Mitwirkung laryngealer, gastrointestinaler und pulmonaler Faktoren voraussetzen, für das Zustandekommen des Vagustodes keine ausreichende Erklärung bieten, da nämlich die Ausschaltung der laryngealen Obstruktion oder der gastrointestinalen Funktionsstörungen bzw. die Hemmung der pulmonalen Infiltration auf die Überlebenszeit der vagotomierten Tiere ohne Einfluss sind. Wir nehmen daher an, dass die Ursache des Vagustodes in jener funktionellen Störung des Zentralnervensystems, und zwar in erster Linie der subkortikalen Gebiete mit vegetativer Repräsentation gesucht werden muss, die durch den Ausfall der Vagus-Afferentation hervorgerufen wird. Diese Hypothese wird durch die Resultate der stufenweise durchgeführten Vagotomie wesentlich unterstützt.

E. SZÜCS, E. HETÉNYI und I. WENT

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

Weitere Untersuchungen der auf Adrenalinreiz eintretenden Antagonistenmobilisation an denervierten Strukturen

Auf Grund vorangegangener Versuche waren wir zu der Schlussfolgerung gelangt, dass in denervierten Organen fehlt jene feinere Regulation und Kontrolle der Effektorenfunktion, die das Nervensystem durch Freisetzung der gegenüber dem verwendeten chemischen Reiz antagonistisch wirkenden biologischen Wirkstoffe verwirklicht. Die Ursache der Denervationsüberempfindlichkeit soll demnach darin zu bestehen, dass die denervierten Strukturen von der gegenregulatorischen interozeptiven Kontrolle befreit, auf chemische Reize gesteigerte, exzessive Reaktionen aufweisen. — Wie aus früheren Durchströmungsversuchen hervorging, die an intakten und denervierten hinteren Extremitäten von Fröschen und Kaninchen vorgenommen wurden, löst Adrenalin die Mobilisation der antagonistisch wirkenden regulierenden Substanzen durch einen auf die peripheren neuralen Strukturen ausgeübten Reiz aus.

In neueren Durchströmungsversuchen an der hinteren Extremität von Kaninchen wurden die Zusammenhänge zwischen dem Grad der Denervationsüberempfindlichkeit, der Menge des auf den Adrenalinreiz mobilisierten Azetylcholins und der seit der Denervation verstrichenen Zeitdauer eingehender untersucht. In sämtlichen Versuchen wurde eine hintere Extremität durch Durchtrennung des Nervus ischiadicus denerviert, während die gegenseitige hintere Extremität als Kontrolle diente. Insgesamt wurden 50 Versuche durchgeführt, bei denen die Zeitdauer zwischen der Denervation und der Verarbeitung des Versuchstieres 6 Stunden bis 100 Tage betrug. Es wurde festgestellt, dass bei den 6–20 Stunden nach der Denervation vorgenommenen Durchströmungsversuchen die denervierte und Kontrollseite die gleiche Adrenalinempfindlichkeit aufwies. Gleichzeitig wurde im Perfusat der intakten und denervierten Seite bei Durchströmung der gleichen Adrenalinmenge, innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen dieselbe Azetylcholinmenge nachgewiesen. Diese Verhältnisse veränderten sich in der 20.–30. Stunde nach der Denervation wesentlich. Bei jenen Tieren, bei denen die halbseitige Denervation mehr als 20 Stunden früher durchgeführt war, trat nämlich gegen Adrenalin eine ausgeprägte Denervationsüberempfindlichkeit auf, und gleichzeitig enthielt das Perfusat der denervierten Seite nur $1/20$ – $1/100$ der Azetylcholinmenge des aus der intakten Seite herausfließenden Perfusates. Diese Differenzen zwischen der intakten und denervierten Seite werden nach der Denervation etwa vom 50. Tage an allmählich geringer und verschwinden meistens am 80.–100. Tage beinahe völlig.

Die Versuche unterstützen die Annahme, dass die Ursache der Denervationsüberempfindlichkeit das Fehlen einer kompensatorischen Gegenregulation sei.

O. FEHÉR

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

Veränderungen der Cholinesterase-Aktivität im Ganglion cervicale superius bei präganglionärer Reizung in vivo

Das Ggl. cerv. superius von Katzen wurde nach der Methode von KIBJAKOV unter Berücksichtigung der Modifikation von PERRY und PATON und der neueren anatomischen Angaben von CHUNGCHAROEN perfundiert. Die Lockelösung von 37–39 °C enthielt bei pH 7,0 $10 \mu\text{g/ml}$ Azetylcholin. Die aus der V. jugularis interna zurückgewonnene Perfusionsflüssigkeit enthielt auch bei einfacher Durchströmung im Ruhezustand weniger Azetylcholin als die durch die Art. carotis communis in das Ganglion hineinfließende Flüssigkeit. Diese Vermin-

derung der Azetylcholin-Konzentration ist der Aktivität der im Ganglion befindlichen Cholinesterase zuzuschreiben; dies wird durch den Umstand bewiesen, dass bei gleichzeitiger Durchströmung von 10 $\mu\text{g/ml}$ DFP und Azetylcholinlösung obiger Konzentration, kein Azetylcholinabbau stattfindet. Als Folge der Cholinesterase-Aktivität des nicht gereizten Ganglions wird 1–5 $\mu\text{g/ml}$ Azetylcholin hydrolysiert.

Auf präganglionäre Reizung nimmt die Hydrolyse des Azetylcholins im Vergleich zum Ruhezustand zu, die zurückgewonnene Azetylcholinmenge vermindert sich um weitere 1–4 $\mu\text{g/ml}$. Die Tatsache, dass die auf die Azetylcholin-Hydrolyse ausgeübte Wirkung der Reizung durch Perfusion von DFP gehemmt werden kann, spricht dafür, dass letztere Erscheinung ebenfalls der gesteigerten Cholinesterase-Aktivität und nicht einem anderen Faktor zuzuschreiben ist.

Auch die K-Aufnahme bzw. Abgabe des Ganglions im Ruhezustand und während präganglionärer Reizung wurde untersucht. Aus den Versuchen ging hervor, dass zwischen dem Ausmass der Cholinesterase-Aktivität, der Grösse der in dieser eintretenden Veränderungen und dem K Austausch ein Zusammenhang besteht. Hieraus wird der Schluss gezogen, dass der K-Stoffwechsel der Nervenzellen in der Bestimmung der ganglionären Cholinesterase-Aktivität eine wesentliche Rolle spielt. Es wird angenommen, dass die Cholinesterase als ein in der Membran des Neurons anwesendes Eiweiss im Zustandebringen der mit der Erregung zusammenhängenden Veränderungen im Ionenraum einen wichtigen Faktor darstellt.

Ferner wurde die Cholinesterase-Aktivität von *in situ* eingefrorenen, herausgeschnittenen und in Locke-Lösung zerriebenen Ganglien im Ruhezustand und während präganglionärer Reizung untersucht. Von den im Ruhezustand und während der Reizung herausgeschnittenen Ganglien wurden in 30 Minuten innerhalb der Fehlergrenze die gleichen Mengen aus den als Substrat dienenden 100 μg Azetylcholin abgebaut. Diese Methode gibt also über die Cholinesterase-Aktivität der Nervenzelle und über die auf präganglionäre Reizung eintretenden Veränderungen der Enzymaktivität keine Aufklärung.

M. SZENTIVÁNYI und E. KISS

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

Neue Beiträge zur Innervation des Herzens

In früheren Versuchen wurde nachgewiesen, dass die sekundäre umgekehrte Wirkung der Mediatorstoffe ganglionären Ursprungs sei, d. h. dass in der Regulation der Herzfunktion die sympathischen und parasympathischen

ganglionären Elemente der Herzwand eine wesentliche Rolle spielen. — Das Ziel der gegenwärtigen Versuchen war es aufzuklären, ob und in wie weit die obengenannten ganglionären Elemente vom sympathischen System präganglionäre Fasern erhalten. In bezug auf den Vagus hatten nämlich andere Autoren (MIDDLETON, 1949) bereits nachgewiesen, dass dieser Nerv sowohl zu den sympathischen als auch zu den parasymphathischen Ganglien in der Herzwand präganglionäre Fasern abgibt.

Die Versuche wurden an dem mit Locke-Lösung durchströmten Herzen von Katzen *in situ* in der Weise vorgenommen, dass das Perfusionsgebiet auch die Ganglia stellata einschloss. Die aus dem Ganglion stellatum heraustretenden Herzäste wurden mit Rechteckimpulsen von 6 V Spannung bei 20/Sek. Frequenz gereizt. Durch die Reizung der aus dem Ganglion stellatum heraustretenden Herzäste wurden Stärke und Frequenz der Kontraktionen in den meisten Fällen gesteigert. Diese Wirkung konnte bei der Reizung einzelner akzeleranter Äste mit Hexamethonium aufgehoben werden, bei der Reizung anderer Fasern jedoch nicht. Hieraus kann geschlossen werden, dass ein Teil der sympathischen Fasern zu den in der Herzwand befindlichen adrenergen Strukturen präganglionäre Innervation gibt, während andere aus dem Ganglion stellatum stammende postganglionäre Fasern darstellen.

Die Reizung einzelner Herzäste des Ggl. stellatum löst negativ ino- und chronotrope Wirkungen aus, die mit Hexamethonium aufgehoben werden konnten. Für diese Wirkungen sind demnach wahrscheinlich solche in den Nervi accelerantes verlaufende präganglionäre Fasern verantwortlich, die ihre Synapsen in den parasymphathischen Ganglien der Herzwand bilden.

Die in der Herzwand befindlichen sympathischen und parasymphathischen ganglionären Strukturen erhalten somit eine präganglionäre Innervation sowohl vom Vagus (MIDDLETON) als auch vom Sympathikus her. Diese gemischte Innervation der intrakardialen Ganglien führt uns zum besseren Verständnis des Mechanismus der im Dienste der peripheren Regulation stehenden interganglionären Verbindungen.

J. GERGELY und E. GLÁZ

III. INNERE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Über einige Fragen der Regulation des Albumin- und Globulinspiegels im Plasma

Der Leber kommt in der Aufrechterhaltung des Bluteiweisspiegels bekanntlich eine wichtige Rolle zu. Um diese physiologische Funktion näher kennenzulernen, wurde am Hund die Eiweisszusammensetzung des in die Leber

einfließenden (Vena portae) und aus der Leber abfließenden (Vena hepatica) Blutes unter normalen Verhältnissen sowie auf Wirkung der Infusion von Plasma und Dextran-Lösungen verschiedener Konzentration untersucht.

Der Albumingehalt des aus der Leber abfließenden Blutes war — den diesbezüglichen wenigen Literaturangaben entsprechend — um durchschnittlich 10,6% höher als der Albumingehalt des in die Leber einfließenden Blutes, während sein Globulingehalt im Durchschnitt um 9,5% niedriger gefunden wurde.

Auf Wirkung einer 6%igen Dextran-Lösung wurde der Albumingehalt des aus der Leber abfließenden Blutes um 17,8% geringer als der Albumingehalt des in die Leber einfließenden Blutes. Dieser Effekt trat in den ersten Minuten nach der Infusion ein und hielt stundenlang an. Die Wirkung kam auch dann zustande, wenn die 6%ige Dextranlösung nach einem durch Plasmapherese hervorgerufenen akuten Eiweißverlust angewandt wurde.

4—4,5%ige Dextranlösung sowie die als Kontrolle verwendete 0,9%ige NaCl-Lösung veränderten — im Gegensatz zur 6%igen Dextranlösung — das Verhältnis zwischen dem Albumin- und Globulinspiegel des aus der Leber abfließenden und in die Leber einfließenden Blutes nicht.

Durch Erhöhung des zirkulierenden Plasmavolumens mittels Infusion von normalem Hundeplasma wird der Albuminspiegel des aus der Leber abfließenden Blutes ebenfalls (um 12,5%) herabgesetzt. Die Wirkung tritt in den ersten Minuten nach der Infusion ein, hält aber kürzere Zeit an als die ähnliche Wirkung der 6%igen Dextran-Lösung.

Durch intraarterielle oder intravenöse Verabreichung von Novocain wird die Wirkung sowohl der 6%igen Dextranlösung als auch der Plasmainfusion von der 10. bis ungefähr zur 60. Minute aufgehoben. Wird Novocain mit 6%iger Dextran-Lösung gemeinsam infundiert, bleibt der Dextran-Effekt während der ganzen Versuchsdauer aus.

Dibenamin beeinflusst die Wirkung der 6%igen Dextranlösung nicht.

Die Untersuchungen ergaben, dass sich der kolloidosmotische Druck der 6%igen Dextran-Lösung (nach der Methode von KROGH—NAKASAVA gemessen) im Vergleich zum Hundeserum als hyperonkotisch erwies während der kolloidosmotische Druck der 4,5%igen Dextran-Lösung dem kolloidosmotischen Druck des Hundeserums entsprach.

Auf Grund der Ergebnisse kann angenommen werden, dass

1. der Leber in der Aufrechterhaltung des Blutalbuminspiegels eine regulierende Rolle zukommt,
2. diese Regulation an der Veränderung
 - a) des Plasmavolumens,
 - b) des kolloidosmotischen Druckes mitwirkt,
3. diese Regulation durch das Nervensystem zustande kommt.

Wirkung von Heparin auf die Lipoproteine des Serums

Am Menschen wurde alimentäre Lipämie hervorgerufen und am Höhepunkt der Lipämie (nach 4 Stunden) i. v. 100 mg Heparin verabreicht. 30 Minuten nach der Einspritzung des Heparins wurden i. v. 50 mg Protaminsulfat gegeben. Bei nüchternem Magen, am Höhepunkt der Lipämie, 30 Minuten nach der Heparin-gabe und 30 Minuten nach Verabreichung des Protamins wurde Blut entnommen und die elektrophoretischen Veränderungen untersucht.

Bei Anwendung der Papierelektrophorese treten im Spektrum der Lipoproteine folgende Veränderungen auf:

Lipoidfärbung (mit Sudanschwarz): 1. Bei nüchternem Magen ist der bekannte breite β -Lipoidstreifen und in der α_1 -Zone ein schmalere Lipoidstreifen zu sehen. 2. Daneben ist auf dem Höhepunkt der Lipämie, hauptsächlich infolge Adsorption der Chilomikrone von der Stelle des Auftröpfelns bis zur β -Zone eine dunkel gefärbte Zone sichtbar. 3. Nach Heparin wird diese »Chilomikron-Zone« klar, der β -Lipoidstreifen verschiebt sich zur Anode hin, bis zur α_2 - α_1 -Zone. Der ursprüngliche α_1 -Lipoidstreifen verschwindet meist, und es erscheint ein Präalbumin-Lipoidstreifen von rascherer Mobilität als Albumin.

Eiweissfärbung (mit saurem Fuchsin): Die Eiweissfraktionen des lipämischen Serums blieben unverändert, doch konnte nach Heparin das Erscheinen einer neuen Eiweissfraktion in Form eines Präalbumin-Streifens nachgewiesen werden.

Die Heparinwirkung wurde in 31 Fällen untersucht, in 30 dieser Fälle wurde das Erscheinen des Präalbumin-Lipoidstreifens, in 26 Fällen des Präalbumin-Eiweissstreifens beobachtet. Als weitere Veränderung im Eiweisskomponent der Lipoproteine konnte in 2 Fällen festgestellt werden, dass anstelle des ursprünglich doppelten β -Globulinstreifens (β_1, β_2) nach Heparin lediglich ein β -Streifen zu sehen war. Das Verschwinden des Präalbumin-Eiweissflecks trat 5—6 Stunden nach Heparin-gabe ein, parallel mit der Veränderung der Lipoidstreifen. Nach Einspritzung von Protamin war bereits nach 30 Minuten die Verschiebung der Lipoidstreifen zur Kathode hin (in 14 von 19 Fällen) wahrnehmbar; das Verblässen oder Verschwinden des Präalbumin-Eiweissflecks konnte — ebenfalls nach 30 Minuten — in 10 Fällen beobachtet werden.

Mit dem TISELIUS-Apparat gelang der Nachweis der Präalbumin-Fraktion in 19 von 23 Fällen. Nach der Bestimmung der relativen Konzentration macht das Präalbumin 1,6—6,3% des Gesamteiweisses aus. Die quantitative Auswertung des Serums der gleichen Person bei nüchternem Magen und nach Verabreichung von Heparin zeigte in 2 Fällen, dass die Abnahme der β -Glo-

bulin-Fraktion mit der Menge der entstehenden Präalbumin-Fraktion übereinstimmt.

Mit dem präparativen Elektrophoreseverfahren wurde die Präalbumin-Fraktion in 13 Fällen isoliert und folgende Eigenschaften beobachtet: Bei der Analyse der isolierten Albumin- und Präalbumin-Fraktion des gleichen Serums nach Hydrolyse mit quantitativer Papierchromatographie konnte festgestellt werden, dass die beiden Fraktionen auf Grund der Aminosäurezusammensetzung wesentlich voneinander abweichen, und zwar weist das Präalbumin eher die Aminosäurezusammensetzung der α - bzw. β -Globuline auf. Das Präalbuminmaterial zeigte *in vitro* keine »clearing«-Aktivität und enthielt kein Heparin. Bei der papierelektrophoretischen Untersuchung der isolierten Substanz wurde festgestellt, dass sie bei Eiweissfärbung in der Albuminzone, bei Lipoidfärbung vor der Albuminzone wandert.

Die mit minimalen Heparinmengen hervorgerufenen tiefgehenden Lipoproteinveränderungen deuten darauf hin, dass Heparin in der Regulation des Lipoproteinspektrums im Blut möglicherweise eine Rolle spielt. Die Untersuchung des Heparineffektes ist daher sowohl vom theoretischen als auch vom klinischen Gesichtspunkt wichtig.

M. IRÁNYI, A. G. B. KOVÁCH und P. RÓHEIM

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Salz- und Wasserwahl im ischämischen Schock

Die vorliegenden Versuche behandeln die Salz- und Wasserwahl von Ratten im subletalen Schock und danach.

40 männliche weiße Ratten erhielten Standarddiät und täglich je 25 ml 4 verschiedener Flüssigkeiten angeboten, deren Verbrauch 24stündlich festgestellt wurde. Die vier Flüssigkeiten waren: Leitungswasser, 10%iger Äthylalkohol, 2%iges NaCl und 20%ige Glukoselösung. In Kontrollversuchen wurde die Flüssigkeitswahl bei obiger Diät beobachtet. Nach einer zweiwöchigen Normalperiode erzeugten wir bei den Tieren durch dreistündige Abbindung der beiden hinteren Extremitäten einen subletalen Schock. Nach Lösung der Ligaturen wurde die Flüssigkeitswahl fortlaufend beobachtet.

Vom dritten Tag der Kontrollperiode an stellt sich der Gesamtverbrauch an Flüssigkeit auf einen konstanten Wert ein, desgleichen wählen die Tiere ein konstantes Mischungsverhältnis der vier angebotenen Flüssigkeiten. In den ersten 24 Stunden nach dem Schock nimmt dagegen der Verbrauch von NaCl-Lösung und Wasser zu, der von Alkohol und Glukose ab. Die Gesamtmenge

der verbrauchten Flüssigkeit steigt an. Diese Veränderungen kehren in Laufe des zweiten und dritten Tages allmählich zur Norm zurück. Die Erhöhung des NaCl-Wasserverbrauchs stimmt, auf physiologische NaCl-Lösung berechnet, mit der Flüssigkeitsmenge überein, die die Ratte im Schock durch Entstehung von Ödem in den zerstörten Geweben — wie aus vorangegangenen Versuchen der Verfasser hervorgeht — verliert.

L. HÁRSING, GY. KÖVÉR, K. LÁSZLÓ, P. VÉGHÉLYI und S. FONYÓDI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT UND I. KINDERKLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Wirkung der Hypothermie auf ischämische Nierenveränderungen

Es ist bekannt, dass durch verschieden lange Unterbindung der A. renales schwere Nierenschädigung hervorgerufen werden kann. Nach 2stündiger Unterbindung tritt die vollständige Restitution in 2—3 Wochen ein, 4stündige Unterbindung führt jedoch in den meisten Fällen zu irreversiblen Veränderungen, so dass die Tiere an Urämie zugrunde gehen.

Bei den Versuchen wurde die Wirkung der Hypothermie auf die nach Unterbindung der A. renales entstehenden Nierenveränderungen untersucht. Nach Entfernung der rechten Niere wurde 2—2 ½ Wochen später die linke A. renalis aus Lumbalschnitt herauspräpariert und 4 Stunden lang abgeschnürt. Die Abschnürung wurde in den Kontrollversuchen bei normaler Körpertemperatur, an den hypothermischen Tieren bei 22—24 °C Rektaltemperatur vorgenommen. Die Hypothermie führten wir nach Einleitung mit Largactil durch Abkühlung in schmelzendem Eis herbei; die niedrige Temperatur wurde während der ganzen Abschnürungszeit aufrechterhalten. Von Largactil gaben wir nach 2 mg/kg Anfangsdose 3 mg/kg als i. v. Infusion 1 Stunde lang. Die Tiere wurden in Wasser von 35 °C und danach 45 °C auf eine Körpertemperatur von ungefähr 37 °C erwärmt. Die Versuche wurden in Chloralose-Narkose durchgeführt.

Die Ergebnisse lassen sich folgendermassen zusammenfassen:

Bei den Kontrollversuchen wurde nach 4stündiger Abschnürung — den Literaturangaben entsprechend — eine schwere Schädigung der Nierenfunktion beobachtet, von 6 Tieren starben 5 an Urämie, 1 Tier überlebte den Eingriff.

Die 4stündige Abschnürung in Hypothermie verursachte bei 5 von 6 Tieren keinerlei Nierenschädigung, während in einem Fall nur eine mässige, vorübergehende Senkung der Clearance-Werte und mässige, vorübergehende Erhöhung des Reststickstoffes festgestellt wurde.

Die Bedeutung der Versuche erblicken Verfasser darin, dass durch Abschnürung der *A. renalis* erzielten Veränderungen einen gut kontrollierbaren Test zur Beurteilung der Schutzwirkung der Hypothermie bieten. Die Resultate der grösstenteils von klinischen Fällen stammenden bisherigen Beobachtungen lassen sich schwer nachprüfen. Ferner bieten die Versuche die Möglichkeit zur Untersuchung der ischämischen geweblichen Stoffwechselveränderungen und der diese geweblichen Stoffwechselveränderungen beeinflussenden Wirkung der Hypothermie.

A. KEMÉNY, H. BOLDIZSÁR, F. KUTAS, ZS. GÁSPÁR, GY. PETHES,
M. STÜTZEL und B. L. TÓTH

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER VETERINÄRMEDIZINISCHEN HOCHSCHULE, BUDAPEST

Wirkung der Hypothermie auf den Intermediärstoffwechsel neugeborener Tiere

In früheren, an neugeborenen Ferkeln vorgenommenen Hungerversuchen beobachteten Verfasser neben Senkung des Blutzuckerspiegels auch Temperaturabfall [Acta Vet. Hung. 5, 115, (1955)].

Die Veränderungen der Kohlenhydrate (Blutzucker, Leber-, Herzglykogen) und der anorganischen P- sowie säurelöslicher P-Fractionen im Blut wurden in Hypothermie an neugeborenen Kaninchen, Hunden und Hühnern untersucht. Die Abkühlung auf Temperaturen zwischen $+10$ und $+20^{\circ}$ C wurde innerhalb von 120–180 Minuten ohne Narkose durchgeführt. Während der Abkühlung sinken Herzfrequenz und Atmungsfrequenz, Zittern tritt aber nicht auf. Die Blutentnahme erfolgte durch Dekapitation.

Bei Beginn der Abkühlung betrug der durchschnittliche Blutzuckerspiegel der normothermischen Kaninchen 114 mg% (9 Tiere, I. Kontrolle). Im Zeitpunkt der Erreichung der gewünschten Temperatur ergab der Blutzuckerspiegel der hypothermischen Tiere 83 mg% (15 Tiere), der der gleichzeitig dekapitierten normothermischen Tiere 47 mg% (11 Kaninchen, II. Kontrolle). Die beiden Kontrollgruppen dienten zur Nachprüfung der Hungerwirkung. Der Glykogengehalt der Leber veränderte sich parallel mit dem Blutzucker.

Der höhere Blutzuckerspiegel der hypothermischen Kaninchen im Vergleich zur II. Kontrolle wird auf den infolge der Abkühlung herabgesetzten Energieumsatz zurückgeführt. Die bei Abkühlung von Erwachsenen eintretende reflektorische Hyperlykämie bleibt bei Neugeborenen aus, ebenso wie sie bei adronektomierten bzw. splanchnikusdurchtrennten Erwachsenen nicht eintritt.

Ein bis sieben Tage alte Hunde reagierten auf die Untersuchungen nicht einheitlich. Eintägige Kücken reagierten auf Abkühlung mit Hypoglykämie; das Leberglykogen blieb unverändert (Anwesenheit des Dottersacks).

Der Glykogengehalt des Herzens blieb bei den untersuchten drei Gattungen in Hypothermie unverändert.

Bei den Kaninchen- und Hunderversuchen war der anorganische P-Wert im Blut erhöht (beim Kaninchen 5,44 bis 6,77 mg%, beim Hund 6,55 bis 8,47 mg%; der gesamte säurelösliche P- und der aus 180 Minuten Hydrolyse berechnete Diphosphoglyzerinsäure-P-Wert waren herabgesetzt (beim Kaninchen 16,74—12,47 mg/100 ml Zellen; beim Hund 14,41—12,14 mg/100 ml Zellen).

Das dynamische Gleichgewicht von Diphosphoglyzerinsäure-Abbau und Synthese verändert sich in Hypothermie, weil sich die Bedingungen der Synthese verschlechtern.

Gy. SZEGVÁRI

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

Veränderung des Energieumsatzes und der Temperatur im Darm, Muskel und subkutanem Gewebe im Laufe der chemischen Thermoregulation

Aus der fortlaufenden Registrierung des O₂-Verbrauches, der CO₂-Abgabe (NOYONS-Diaferometer) sowie der Temperatur im Darm, Muskel und subkutanen Gewebe geht hervor, dass bei der mit der chemischen Thermoregulation zusammenhängenden Veränderung des Energieumsatzes die Veränderung der Darm- (Leber-) Temperatur früher eintritt als die Veränderung der Temperatur im subkutanen Gewebe. Diese Beobachtung lässt sich mit der Auffassung nicht in Einklang bringen, wonach die ausschliessliche oder wichtigste Quelle der mit der chemischen Thermoregulation zusammenhängenden Erhöhung des Energieumsatzes in der Muskulatur zu suchen sei. Bei Herabsetzung der Umgebungstemperatur von 29—30° C auf 20—22° C nimmt tatsächlich dem Prinzip der »Mantel- und Kerntemperatur« entsprechend am meisten die subkutane Temperatur, schon weniger die Muskeltemperatur und am wenigsten die Darmtemperatur ab. Im Anschluss an das sich im Zusammenhang mit der chemischen Regulation entwickelnde neue Gleichgewicht schwankt jedoch parallel mit den Schwankungen des Energieumsatzes die Darmtemperatur innerhalb viel breiteren Grenzen als die Temperatur des Muskels und die des subkutanen Gewebes.

Der Mechanismus der durch Hypoxie verursachten Energieumsatz- und Körpertemperatursenkung bei der Ratte

Bekanntlich werden bei einer niedrigeren als der neutralen Umgebungstemperatur O_2 -Verbrauch und Körpertemperatur bereits von einer mässigen Hypoxie herabgesetzt, während diese Veränderungen bei neutraler oder höherer Temperatur nicht auftreten. Es wird allgemein angenommen, dass für die Senkung des Grundumsatzes und der Körpertemperatur die Insuffizienz bzw. das Fehlen der chemischen und physikalischen Thermoregulation verantwortlich ist, obwohl einzelne Autoren hierfür unmittelbar die herabgesetzte O_2 -Tension im Gewebe verantwortlich machen.

Zur Klärung dieser Frage wurden im Epithalamus von Ratten mit dem HORSLEY-CLARKESchen Apparat elektrolytische Läsionen gesetzt und der O_2 -Verbrauch bei einer Umgebungstemperatur von $22^\circ C$ bei atmosphärischem Druck und bei 400 mm Hg bestimmt.

Bei normalen Tieren ist die Senkung des Grundumsatzes und der Körpertemperatur ohne Ausnahme zu beobachten und von sehr beträchtlichem Ausmass. Der O_2 -Verbrauch sank in 1 Stunde um $26 \pm 8\%$, die Körpertemperatur um $3 \pm 0,9^\circ C$. Nach erfolgreicher Läsion kam die Senkung des Grundumsatzes und der Körpertemperatur im Vergleich zu dem bei atmosphärischem Druck gewonnenen Wert bei 400 Hg mm und $22^\circ C$ nicht zustande. (Differenz: O_2 -Verbrauch — $0,5 \pm 5,5\%$, Körpertemperatur — $0,7 \pm 0,5^\circ C$.)

Aus den Versuchen geht hervor, dass die Senkung des Umsatzes bei Hypoxie nicht durch Abnahme der O_2 -Tension der Gewebe verursacht wird, sondern auf einem zentralnervösen Mechanismus beruht, welcher durch Läsionen des Epithalamus ausgeschaltet werden kann. Andererseits handelt es sich nicht um eine Störung der Thermoregulation im engeren Sinne, da die Wirkung der Hypoxie durch Epithalamusläsion auch ohne Thermoregulationsstörung ausgeschaltet werden und andererseits bei Ausfall der Thermoregulation bestehen bleiben kann.

J. CSORDÁS, T. FÜLÖP, É. FÜLÖP und J. SCHNEIDER

KINDERKLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

Wirkung chronischer Hypokalorisation auf die Funktionsfähigkeit des Hypophysen-Nebennierenrindensystems

Verfasser untersuchten an Tieren und an klinischem Krankenmaterial die Wirkung der nach längerdauernder ungenügender Kaloriezufuhr zu beobachtenden Gewichtsabnahme auf die Funktion des Hypophysen-Nebennierenrindensystems. Bei den morphologischen Untersuchungen wurden die Veränderung des Zellkernvolumens der in Frage kommenden endokrinen Drüsen sowie die qualitative Verteilung der Hypophysenzellen beobachtet. Als funktionelle Probe wurde die Menge der mit dem Harn ausgeschiedenen Kortikoide bestimmt.

Gleichzeitig mit der Abnahme der Körpersubstanz vermindert sich auch das durchschnittliche Zellvolumen, aus der Hypophyse verschwinden die Eosinophilzellen während die auf die Körperflächeneinheit berechnete Kortikoidausscheidung den bei den gut ernährten Fällen festgestellten Werten entspricht.

Bei akuter Infektion sind Veränderungen zu beobachten, die auf eine gesteigerte Funktion des Hypophysen-Nebennierenrindensystems hinweisen: das Volumen der Zellkerne wird wieder grösser, und auch die mit dem Harn ausgeschiedene Kortikoidmenge weist wesentliche Erhöhung auf. Im Gegensatz zu den gut ernährten Kontrollfällen verändert sich jedoch nicht die qualitative Zusammensetzung der Hypophysenzellen.

Durch anhaltenden partiellen Hunger wird also die Funktion des Hypophysen-Nebennierenrindensystems herabgesetzt, aber die Bereitschaft zur Alarmreaktion nicht geschädigt.

T. SZILÁGYI, L. KOCSÁR und H. CSERNYÁNSZKY

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

Wirkung der Hypothermie auf das Schwartzmance Phänomen

In vorangegangenen Versuchen hatten Verfasser festgestellt, dass der am Meerschweinchen hervorgerufene anaphylaktische Schock durch Hypothermie abgewehrt werden kann. Die Erscheinung wurde dadurch erklärt, dass der Ablauf der Antigen-Antikörper-Reaktion und das Freiwerden von Histamin bei Tieren mit herabgesetzter Temperatur stark abnehmen. Die Versuche wurden mit der Untersuchung des SHWARTZMANSchen Phänomens fortgesetzt.

An 10 Kontrollkaninchen wurde das SHWARTZMANSche Phänomen hervorgerufen. Als präparierende Injektion wurden 0,25 ml der Verdünnungen 1 : 1, 1 : 2 und 1 : 4 des Filtrates der internationalen Coli dyspepsiae-Standardstämme B₄, B₅ und B₆, als auslösende Injektion i. v. 1 ml/kg Körpergewicht desselben Filtrates gegeben. Die Reaktion hatte sich nach 4—5 Stunden vollständig entwickelt.

15 Kaninchen wurden ohne Anästhesie auf 26 °C abgekühlt und erhielten die auslösende Injektion in diesem Zustand. Die Tiere wurden 4—5 Stunden unter der kritischen Temperatur von 30 °C gehalten. Unter diesen Bedingungen trat das SHWARTZMANSche Phänomen bei keinem der Tiere auf. Wurde jedoch die auslösende Injektion bei einer Körpertemperatur von über 30° C verabreicht, war die SHWARTZMANSche Reaktion positiv.

Weiteren 10 Kaninchen wurde die präparierende Injektion im hypothermischen Zustand gegeben. Die Versuchstiere wurden etwa 4 Stunden lang unter der kritischen Temperatur gehalten; die auslösende Injektion gelangte nach 24 bzw. 36 Stunden zur Anwendung. Das SHWARTZMANSche Phänomen blieb entweder vollständig aus oder trat in sehr schwacher Form auf. Untersucht wurde auch die das SHWARTZMANSche Phänomen begleitende Leukopenie.

Das Ausbleiben des SHWARTZMANSchen Phänomens bei Hypothermie ist u. a. darauf zurückzuführen, dass die Vorbereitung und Auslösung der hämorrhagischen Lokalreaktion eine bestimmte Stoffwechselintensität erfordert.

In weiteren Versuchen wurde nachgewiesen, dass die wöchentlich zweimal zur Anwendung gebrachte Hypothermie auf den Antikörperspiegel des Blutes keine Wirkung ausübt. Demgegenüber erhöhte die täglich dreimal angewandte medikamentöse Hibernation (Largactil) an 5 Kaninchen den Agglutiningehalt im Blut im Vergleich zu den Kontrollen wesentlich, während gleichzeitig die SHWARTZMANSche Reaktion gehemmt wurde.

J. KOVÁTS

STAATLICHES KORÁNYI-INSTITUT FÜR TUBERKULOSEFORSCHUNG, BUDAPEST

Gravimetrische Bestimmung der Residualluft

Die Bestimmung der Residualluft (der nach maximaler Ausatmung in der Lunge verbliebenen Luft) kann nur indirekt erfolgen. Zur Bestimmung wird gewöhnlich H₂-Gas benutzt. Im Hinblick darauf, dass zwischen dem spezifischen Gewicht des H₂-Gases und der Luft eine grosse Differenz besteht (H₂ ist 14,5-mal leichter als Luft), ist eine gravimetrische Bestimmung möglich.

Methode: Der DOUGLAS-Beutel wird mit H₂-Gas von bekannter Menge (etwa 4—5 l) gefüllt. Das spezifische Gewicht des Gases bestimmen wir in der

Weise, dass wir das Gas nach Absorption der Wasserdämpfe durch ein mit zwei Hähnen versehenes Glasgefäß von bekannten Volumen (ca. 100 cm³) und Gewicht hindurchströmen lassen. Das Gewicht des im Gefäß befindlichen H₂-Gases bestimmen wir nach dem Abwiegen auf der analytischen Waage; hieraus kann sein spezifisches Gewicht errechnet werden. Nach maximaler Ausatmung wird hiernach die zu untersuchende Person mit dem DOUGLAS-Beutel verbunden und nach einigen Einatmungen die Verbindung wieder getrennt. Der Gasgehalt des DOUGLAS-Beutels wird — nach Entwässerung — in das Glasgefäß gefüllt und sein Gewicht erneut festgestellt. Wir kennen nunmehr das spezifische Gewicht des benutzten H₂ (γ_{H_2}), das spezifische Gewicht der Luft (γ_1), den Rauminhalt (V), das Gewicht des Glasgefäßes und das Gewicht (Q) des Gemisches (H₂ + Residualluft). Folgende Gleichungen lassen sich hiernach aufstellen :

$$1. L_1 + L_{H_2} = V$$

(L₁ = Luftvolumen im Glasgefäß)

(L_{H₂} = H₂-Volumen im Glasgefäß)

$$2. L_1 \gamma_1 + L_{H_2} \gamma_{H_2} = Q$$

Lösung der Gleichung :

$$L_1 = \frac{Q - \gamma_{H_2} V}{\gamma_1 - \gamma_{H_2}}$$

Im Hinblick darauf, dass sämtliche Faktoren auf der rechten Seite der Gleichung bekannt sind, kann L₁ errechnet werden.

Sofern L₁ bekannt ist, können wir ausrechnen, wieviel % H₂ und wieviel % Luft das Glasgefäß enthält. Auf diese Weise lässt sich das Volumen des im DOUGLAS-Beutel verbliebenen H₂ berechnen. Auf Grund dessen kann die Residualluft ausgerechnet werden. Die Untersuchung lässt sich ohne Gefahr wiederholen.

E. VÁGÓ und I. MAGYAR

I. MEDIZINISCHE KLINIK, BUDAPEST

Beziehungen des Kohlenhydrat- und Kaliumstoffwechsels in der Leber von tetrachlorkohlenstoffvergifteten Hunden

In früheren Versuchen wurde festgestellt, dass nach Zuckerverabreichung das Verhalten des Serum-K-Gehaltes für die glykogenbildende bzw. glykogenabbauende Funktion der Leber und Muskulatur charakteristisch ist. Um diese Funktionen gesondert zu untersuchen, sollte eine solche Zuckerart gegeben

werden, die nur in der Leber glykogenbildend wirkt, in der Muskulatur dagegen nicht, oder sollte die Leber entfernt werden. Bei den früheren Versuchen wurde Laevulose gegeben, bei den vorliegenden die Leber mit Tetrachlorkohlenstoff vergiftet.

Im Blute der *V. portae*, *V. hepaticae*, *Art. fem.* und *V. fem.* der vergifteten Tiere wurden nach Verabreichung von Dextrose, Laevulose und Galaktose Kaliumbestimmungen vorgenommen.

Wurde Dextrose in das Duodenum des Hundes eingeführt, d. h. die per os Verabreichung nachgeahmt, fand in der vergifteten Leber keine Glykogenapposition statt: das Blut der Lebervene enthielt mehr K als das der *Venae portae*, d. h. K wurde in der Leber eher abgegeben. In den Geweben und in der Muskulatur wurde aber Glykogen synthetisiert: das Blut der peripheren Vene enthielt weniger K als das Blut der Arterie. Letzten Endes bleibt jedoch der K-Gehalt der peripheren Blutes unverändert, im Gegensatz zum gesunden Hund, bei dem nach intraduodener Dextrosegabe Hypokalämie entsteht. Wenn zwecks Ausschaltung der Resorption die Dextrose direkt in die *Vena portae* verabreicht wurde, kam das gleiche Resultat zustande. Aus der Leber strömt jedoch in diesem Fall das K in solchem Ausmass, dass die in der Muskulatur erfolgende Apposition damit nicht Schritt halten kann.

Wurde die Dextrose intravenös gegeben, so dass sie erst in die Muskulatur und nur dann in die Leber gelangte, entstand in den Geweben und in der Muskulatur eine K-Apposition von solchem Ausmass, dass — obwohl in der Leber Glykogenbildung und K-Speicherung nicht stattfanden — im peripheren Blut Hypokalämie zu finden war, ebenso wie beim gesunden Tier. Allerdings hemmt Tetrachlorkohlenstoff wahrscheinlich auch den Glykogenstoffwechsel der Muskulatur, da die Hypokalämie in geringem Umfang auftrat als beim gesunden Tier.

Nach Laevulosegabe ist die kranke Leber eher imstande, Glykogen zu bilden, als nach Dextroseverabreichung. In Versuchen mit milderer Lebervergiftung apponiert die Leber K, doch wird die entstandene Hypokalämie von dem aus der Muskulatur strömenden K ausgeglichen. Bei anderen Versuchen — im Falle schwerer Leberschädigung — findet weder in der Leber noch in der Muskulatur Glykogenbildung und K-Apposition statt. Der K-Gehalt des peripheren Blutes bleibt also unverändert, ebenso wie beim gesunden Tier, aber auf Grund eines anderen Mechanismus.

Bei Verabreichung von Galaktose geschieht dasselbe wie nach Dextrosegabe: es entsteht Hypokalämie.

Wie aus den Versuchen hervorgeht, lässt sich aus dem Verhalten des K-Gehaltes im Serum nach Dextroseverabreichung per os (nach intravenöser Gabe jedoch nicht!) die glykogenbildende Funktion der Leber beurteilen. Vermag die Leber Glykogen zu synthetisieren, entsteht Hypokalämie; ist die Leber zur Glykogensynthese nicht imstande, bleibt die Hypokalämie aus.

E. STARK, F. SOLTI und GY. GÁBOR

I. MEDIZINISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT BUDAPEST

Auf Signalisieren eines elektrischen Schlages eintretende EKG-Veränderungen am Hund

Es ist bekannt, dass verschiedene auf das Zentralnervensystem wirkende Reize EKG-Veränderungen hervorrufen können.

In den folgenden Versuchen wurde untersucht, wie sich die EKG-Kurve des Hundes während der Anpassung an das Signalisieren eines elektrischen Schlages verändert.

Wir schufen folgende experimentelle Bedingungen: Es wurde ein Käfig hergestellt, in dessen Boden vier Metallplatten als Elektroden eingebaut waren, die nach Belieben in den Stromkreis ein- bzw. ausgeschaltet werden konnten. Wird der Hund täglich 2—3 Stunden in den in den Stromkreis eingeschalteten Käfig verbracht, so »lernt« er in wenigen Tagen, dass der elektrische Schlag nur dann eintritt, wenn er die Metallplatten berührt. Infolgedessen nimmt er eine Stellung ein, dass seine Pfoten die Metallplatten nicht berühren. Unter diesen Umständen untersuchten wir also nicht die auf den elektrischen Schlag, sondern die während der Anpassung an die den Schlag signalisierenden Metallplatten zustande kommenden EKG-Veränderungen.

An der der Ableitung der Extremität entsprechenden Stelle klemmten wir eine kleine chirurgische Klammer in die Haut des Tieres. An dem herausstehenden Teil der Klammern befestigten wir von aussen isolierte Leitungsdrähte von genügender Länge.

Zur Einleitung der Versuche wurden von sämtlichen Versuchstieren zahlreiche EKG-Kontrollaufnahmen hergestellt. Im Laboratorium oder in einem gewöhnlichen Käfig wurden täglich am sitzenden Tier in Zeitabständen von 15—20 Minuten 6—8 Aufnahmen gemacht. Da die EKG-Kurve einzelner Tiere zu Beginn dieser Vorversuche geringere Veränderungen aufwies (vor allem die T-Welle), setzten wir die Kontrollaufnahmen solange fort, bis das EKG-Bild keine bewertbaren Veränderungen mehr zeigte. Diese Kurven wurden als Ausgangsaufnahmen benutzt.

Hiernach verbrachten wir das Tier in den an den Stromkreis angeschlossenen Käfig, wo es dem elektrischen Schlag ausgesetzt wurde. Nach mehrtägiger Wiederholung begannen wir unter den gleichen Verhältnissen die EKG-Registrierung, ohne jedoch den Strom einzuschalten. Es wurden Aufnahmen vor der Einschliessung in den Käfig, ferner fortlaufende Aufnahmen 1—2 Stunden hindurch im Käfig in Zeitabständen von 15—20 Minuten sowie nach der Herausnahme aus dem Käfig hergestellt.

Während der Anpassung an die Signalisation des elektrischen Schlages wurden folgende EKG-Veränderungen beobachtet: I. Die Form der P-Welle

veränderte sich, sie wurde häufig abgeflacht, gespalten bzw. biphasisch oder negativ. II. Die T-Welle wurde flach bzw. später ausgeprägt negativ, wozu sich gewöhnlich ST-Depression gesellte. III. Die Q-Welle wurde gewöhnlich tiefer. IV. Während des Versuches wurde mehrfach eine Veränderung der Stellung der elektrischen Hauptachse im Verhältnis zur frontalen Ebene beobachtet, ohne dass sich inzwischen die Körperstellung des Hundes verändert hätte. V. Häufig wurden Arrhythmie, gewöhnlich Bradyarrhythmie wahrgenommen. Mehrfach beobachteten wir Kammer- und Vorhof-Extrasystolen, seltener auch Fibrillationsarrhythmie. VI. Die Verlängerung der PQ-Entfernung war mehrfach festzustellen, manchmal trat auch atrioventrikulärer Block auf. Nach häufiger Wiederholung der Versuche konnte festgestellt werden, dass die beschriebenen EKG-Veränderungen in geringerem Umfange auch dann auftraten, wenn die Aufnahme vom Tier nur im Experimentierraum gemacht und es nicht in den Käfig gesetzt wurde. Wenn wir die EKG-Aufnahmen wochenlang täglich wiederholten, ohne das Tier in den Käfig zu stellen, gewann die EKG Kurve die Form der Ausgangskurve zurück.

LEKISVILLI hatte an der Katze festgestellt — und wir beobachteten das gleiche am Hund —, dass der einmalige elektrische Schlag keine dauerhaften EKG-Veränderungen hervorruft. Unsere Versuchsergebnisse deuten darauf hin, dass die durch Signalisieren des elektrischen Schlages ausgelöste Abwehrreaktion mit wesentlichen EKG-Veränderungen einhergeht.

J. SÓS, L. CSALAY, I. FEHÉR, GY. HARMOS, T. KEMÉNY, L. PERÉNYI und P. WEISZ

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Untersuchungen mit den Antimetaboliten der Glutamin- und Asparaginsäure

Die Wirkung von Brenztraubensäuredisulfid, Thiopropionsäuredisulfid, Methioninsulfoxyd, p-Nitrobenzoylglutaminsäure, 2-Thiohydantoin-5-essigsäure (Thiokarbaminylasparaginsäure), 2-Pyrrolidon-5-karbonsäure (Glutaminsäurelaktimid) und Tosylglutaminylasparagin als Antimetaboliten der Aminodikarbonsäuren wurde untersucht. Mikrobiologisch sind die beiden letzten wirkungslos, die vorhergehenden wirkten entwicklungshemmend. Ebenso besitzen mikrobiologisch Brenztraubensäuredisulfid, Thiopropionsäuredisulfid und Methioninsulfoxyd Polyantimetabolit-Eigenschaften. Bei den mit *Lactobacillus casei* vorgenommenen Versuchen wies p-Nitrobenzoylglutaminsäure die Antiaminosäureeigenschaft der Glutaminsäure und Thiohydantoinessigsäure die der Asparaginsäure auf. Deshalb wurden mit den letzteren Versuche an Ratten durchgeführt.

Durch p-Nitrobenzoylglutaminsäure werden bei Verabreichung von 200 mg per os (in der Nahrung 2%) die Entwicklung gehemmt, die parenchymatöse Degeneration der Leber und Nieren, entzündliche Veränderungen an der Lunge und die Vergrößerung der Thymusdrüse ausgelöst. Nach fünftägiger Verfütterung einer dem physiologischen Aminosäureumsatz entsprechenden Dosis tritt eine reversible Störung der bedingten Reflexe ein.

Von Thiohydantoinessigsäure werden in der durchschnittlichen Tagesdosis von 150 mg per os (in der Nahrung 1,6%) das Stehenbleiben der Entwicklung, die relative Gewichtszunahme sämtlicher Organe sowie in den meisten Organen histologisch bewertbare pathologische Veränderungen hervorgerufen. Auffallend ist der erweiterte und entzündliche Zustand des Ileums und Coecums. Bei diesem pathologischen Zustand muss auch die Nicht-Antimetabolitwirkung von Thiourea, dem Abbauprodukt der Antiaminosäure, in Betracht gezogen werden.

G. HORVÁTH, T. KOVÁCSOVICS und A. POTONDY

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Wirkung von Vitamin E auf den *in vitro*-Stoffwechsel der menschlichen Plazenta

Die Wirkung von Vitamin E auf den O_2 -Verbrauch des Homogenats der 6wöchigen menschlichen Plazenta und auf ihren Glukoseverbrauch aus der Inkubationslösung wurde *in vivo* und *in vitro* untersucht.

Die Bestimmungen erfolgten an 29 mit Vitamin E behandelten und an 33 Kontroll-Mutterkuchen. Gravide Frauen erhielten vor der Entfernung der Plazenta 3 Tage lang intramuskulär täglich 0,03 g Vitamin E (Chemische Fabrik Gedeon Richter, Budapest). *In vitro* verwendeten wir wasserlöslichen Tokopherolphosphorsäure-Ester (Roche), der sich in der Konzentration 5 mg/ml am wirksamsten erwies. Mit der WARBURG-Methode gemessen, wird durch Vitamin E *in vivo* und *in vitro* sowohl der Sauerstoffverbrauch der Plazenta als auch ihr Glukoseverbrauch aus der Inkubationslösung erhöht.

Einmalige Verabreichung einer Vitamin E-Injektion erhöht den O_2 -Verbrauch des Uterus-, Hirn- und Leberhomogenats von 120–180 g schweren weiblichen Ratten, hemmt jedoch den O_2 -Verbrauch ihres M. gastrocnemius- und Nierenhomogenats. Die Anwendung von 5 mg/ml in Inkubationslösung gelöstem Tokopherolphosphorsäure-Ester führte zum gleichen Ergebnis.

Beiträge zum Wirkungsmechanismus des Scharlachttoxins

Aus den Untersuchungen der Verfasser geht hervor, dass i. v. injizierter Traubenzucker aus der Blutbahn von Scharlachkranken während der ersten und zweiten Erkrankung viel langsamer verschwindet als in den dazwischenliegenden Zeitperioden oder nach der Heilung und bei Gesunden.

Intravenös verabreichte Xylose verschwindet aus der Blutbahn von Gesunden und Kranken mit gleicher Geschwindigkeit.

Im gepufferten Gemisch des Darmschleimhautabstrichs vom Hund mit Traubenzucker (WILBRANDT und LASZT) ist das Verschwinden von anorganischem P in Anwesenheit von Scharlachtoxin herabgesetzt oder hört auf bzw. vermehrt sich der anorganische P.

Die beobachtete Veränderung steht im Verhältnis zum Titer bzw. zur Verdünnung des Toxins.

Von dem mit Hitze inaktivierten Toxin wird diese Erscheinung nicht hervorgerufen, ja die Bestandteile des Nährbodens stimulieren die Fermentfunktion.

Durch Scharlachtoxin wird die Resorption des Traubenzuckers aus dem Hundedarm um 30–77% herabgesetzt, die Resorption des Xylose vermag es gleichzeitig nur um 0–28% zu vermindern.

Vor dem Toxin lokal angewendetes Antistin setzt die resorptionshemmende Wirkung stark herab. Wird Antistin zu gleicher Zeit gegeben, kann diese Wirkung nicht beobachtet werden.

Beim Kaninchen nimmt nach i. v. eingespritztem Scharlachtoxin der Zucker-, P- und Milchsäuregehalt im Blut zu, der Brenztaubensäuregehalt ab.

Die beobachteten Veränderungen sind für Scharlachtoxin nicht spezifisch, da sie auch durch andere Toxine und toxische Zustände hervorgerufen werden.

D. HALMÁGYI, B. KOVÁCS, P. NEUMANN und I. KENÉZ

I. MEDIZINISCHE KLINIK UND PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED UND SANITÄTSDIENST DES UNGARISCHEN VOLKSHEERES

Wirkung von Lobelin auf das experimentelle Lungenödem

Angaben über eine Lungenödem-hemmende Wirkung des Lobelins konnten in der Literatur nicht festgestellt werden. Die Wirkung des Präparates wurde bei fünf, ätiologisch und pathogenetisch verschiedenen Formen experi-

mentellen Lungenödems untersucht. Ausmass des Ödems wurde vor allem auf Grund des Lungengewichtes beurteilt. Bei zahlreichen Tieren wurden jedoch die Lungen auch histologisch untersucht.

Bei 51 Meerschweinchen nahmen wir bilaterale Vagotomie vor. 26 Tiere erhielten gleichzeitig mit der Vagotomie und sodann wiederholt in Abständen von 15–20 Minuten subkutan 6–15 mg/kg Lobelin. Die Gesamtdosis je Tier betrug 40–100 mg/kg. 3 Tieren verabreichten wir 0,04–0,05 mg/kg Pikrotoxin, 4 Tieren 4 mg/kg DHE. Das Lungengewicht der vagotomierten Tiere wurde durch die Lobelinbehandlung signifikant herabgesetzt. Zwischen der Lobelin-Dosis und dem Wirkungsgrad bestand eine statistisch signifikante Korrelation.

56 Ratten verabreichten wir i. p. 0,66 ml/100 g 6%iges Ammoniumchlorid. Von diesen erhielten 26 sofort nach dem Ammoniumchlorid und dann in Zeitabständen von 4–5 Minuten wiederholt subkutan 10–30 mg/kg Lobelin (Gesamtdosis im Durchschnitt 80 mg/kg). Das Lungengewicht der mit Lobelin behandelten Tiere war signifikant geringer. Zwischen der Lobelin-Dosis und dem Wirkungsgrad lag eine statistisch signifikante Korrelation vor.

28 Ratten wurde i. v. Adrenalin verabfolgt. 20 Tiere erhielten 0,1 mg Adrenalin. Von diesen Tieren waren 10 vorher mit 20 mg/kg Lobelin i. p. behandelt worden. Durch diese einmalige Lobelin-Dosis wurde die Entwicklung des sonst regelmässig auftretenden Lungenödems in allen Fällen verhindert. Die Wirkung einer grösseren Adrenalin-Dosis konnte auch durch Erhöhung der Lobelin-Dosis nicht aufgehoben werden. Andere Respirationsexzitanzien, wie Corediol, Tetracor, Na-66, waren wirkungslos.

26 Ratten gaben wir i. p. 10–20 mg/kg *α*-Naphthyl-thiourea (ANTU). Der Hälfte dieser Tiere injizierten wir sogleich nach der ANTU-Verabreichung sowie in Zeitabständen von 15–20 Minuten wiederholt 10–30 mg/kg Lobelin subkutan. Die Lobelin-Gesamtdosis betrug je Tier im Mittelwert 100 mg/kg. Das Lungengewicht der mit Lobelin behandelten und mit ANTU intoxizierten Tiere war wesentlich niedriger als das der Kontrollen. Zwischen der Lobelin-Dosis und dem Wirkungsgrad wurde eine Korrelation festgestellt, die sich statistisch als signifikant erwies.

104 Ratten wurden 5 Minuten lang in einer mit 0,1, 0,2, 0,3 ml/30 liter Chlorpikringas gefüllten Kammer intoxiziert. Die Hälfte der Tiere erhielt Lobelin-Behandlung, und zwar gaben wir in Zeitabständen von 4–8 Minuten wiederholt 10–30 mg/kg Lobelin, die erste Dosis *nach* der Exposition. Das Lungengewicht der mit Lobelin behandelten Tiere war wesentlich niedriger als das der Kontrollgruppe. Die Wirkung liess sich nur mit grossen Mengen auslösen, doch war die Korrelation zwischen Dosis und Wirkung nicht signifikant. Die Behandlung mit anderen Atmungsexzitanzien, ferner mit Nikotin, Hexamethonium, Novocain, Morphin war wirkungslos. Die Schutzwirkung des Lobelins entwickelte sich auch in Anwesenheit von Novocain und Hexamethonium.

Aus den Ergebnissen ziehen wir den Schluss, dass die grosse Lobelin-Dosis, die auf äthiologisch voneinander fernliegende Lungenödemarten in gleicher Weise wirkt, ihre Wirkung auf eine gemeinsame, entscheidende Phase der Lungenödembildung ausübt.

K. THURÁNSZKY

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

Über die Rolle extra- und intraokularer Faktoren in der Regulation des Blutkreislaufs der Retina

Auf dem Kongress 1954 der Ungarischen Gesellschaft für Physiologie berichtete Verfasser über die im Pharmakologischen Institut Szeged ausgearbeitete neue Methode, durch deren weitere Vervollkommnung die Biomikroskopie des Kreislaufs der Retinagesäße sehr vereinfacht werden konnte.

Mit dieser neuen Methode gelang es festzustellen, dass die Regulation der Blutzirkulation in der Retina ausser den Schwankungen des allgemeinen Blutdruckes von extraokularen und intraokularen Faktoren beeinflusst wird. Die extraokularen Faktoren stehen unter dem direkten Einfluss des sympathischen Nervensystems, während die intraokularen Faktoren vom Stoffwechsel der Retina reguliert werden.

Von den extraokularen Faktoren wird die zur Retina gelangende Blutmenge bestimmt, während die intraokularen Faktoren bei der Verteilung dieser Blutmenge innerhalb der Retina eine wichtige Rolle spielen.

Unter den extraokularen Faktoren ist das von der Arteria carotis externa versorgte Gefässgebiet am wichtigsten, da dessen Konstriktion oder Dilatation bei unverändertem Blutdruck imstande ist die in die Arteria carotis interna gelangende Blutmenge in hohem Masse zu beeinflussen, so dass es durch die Arteria ophthalmica auf den Blutkreislauf der Retina unmittelbar einwirkt.

Einen interessanten Beweis hierfür bietet die Reizung der präganglionären Fasern des zervikalen Sympathicus in Katze- und Hunderversuchen, auf deren Wirkung der allgemeine Blutdruck unverändert bleibt und auch im Kaliber der Retinagesäße keine Veränderung eintritt; trotzdem wird die Blutzirkulation in der Retina stark beschleunigt, und die die Retina durchströmende Blutmenge nimmt zu.

Diese paradoxe Erscheinung ist darauf zurückzuführen, dass Sympathikusreizung keine wesentliche Wirkung auf die Retinagesäße ausübt, dagegen verengt sich das von der Art. carotis externa versorgte Gefässgebiet stark, wodurch das Blut der Art. carotis communis in stärkerem Masse in die Art. carotis interna gelenkt wird.

Beweisen lässt sich dies dadurch, dass der Kreislauf in den Retinagefässen auf Wirkung der Sympathikusreizung auch dann hochgradig gesteigert wird, wenn wir die das Gefässgebiet der Carotis interna innervierenden Fasern des zervikalen Sympathikus durchschneiden und so die neurale Verbindung zwischen dem Halsympathikus und Auge trennen. Doch bleibt die Reaktion aus, wenn wir die das Gefässgebiet der Carotis externa innervierenden Fasern des zervikalen Sympathikus durchschneiden.

Die nach der Sympathikusreizung eintretende Hyperämie hält an der Retina ebenso lange an wie die Sympathikusreizung. Bei Beendigung der Reizung tritt an der Retina ein nur 1—2 Minuten dauernder Zustand ein, der als »reaktive Ischaemie« bezeichnet werden kann. Die Ursache dieses Phänomens ist die reaktive Hyperämie des Gefässgebietes der Art. carotis externa.

Die Hauptfaktoren der intraokularen Regulation sind die an den Abzweigungen der Retinaarterien, Kapillaren und Venen unzweifelhaft nachweisbaren Sphinkter, die zu verhindern imstande sind, dass rote Blutkörperchen in einzelne Kapillargebiete eindringen. Hierauf ist zurückzuführen, dass — obwohl die Retina über ein ausserordentlich dichtes Kapillarnetz verfügt — eine Zirkulation der roten Blutkörperchen doch nur in etwa 30% der Kapillaren stattfindet. In den für die roten Blutkörperchen verschlossenen Kapillaren geht hingegen ein intensiver Plasmakreislauf vor sich.

Am einfachsten lässt sich dies durch die Tatsache beweisen, dass bei der mikroskopischen Untersuchung die Kapillaren, in denen Blut zirkuliert, gut zu sehen, während jene unsichtbar sind, die keine roten Blutkörperchen enthalten.

Wurde jedoch den Tieren i. v. GEIGY-Blau eingespritzt, so war das ganze Kapillarnetz sogleich deutlich zu sehen, als Beweis dafür, dass auch in den keine roten Blutkörperchen enthaltenden Kapillaren eine intensive Flüssigkeitszirkulation stattfindet. Zum Beweise dieser Tatsachen vermochte Verfasser auch eine neue histologische Methode auszuarbeiten, die im wesentlichen darin besteht, dass die Retina am lebenden Tier bei normalem Blutdruck fixiert wird. Das Verfahren ermöglichte die photographische Aufnahme der Retinakapillaren in Immersionsvergrößerung unter Umständen, unter denen die Blutfüllung der Kapillaren dem Normalzustand sehr nahekommt.

In welchen Kapillaren Blutkreislauf und in welchen nur Plasmakreislauf stattfindet, unterliegt auch ohne jeden Eingriff einer ständigen Veränderung, doch bleibt das Verhältnis des Blutes und der nur Plasma transportierenden Kapillaren unter konstanten experimentellen Bedingungen unverändert.

Die Funktion der kapillaren Sphinkter wird durch die Reizung des zervikalen Sympathikus bei normalem Blutdruck nicht in wahrnehmbarem Ausmass beeinflusst.

Der Umstand, dass in den Retinakapillaren abwechselnd Plasma und Blut zirkuliert, muss nach Ansicht des Verfassers bei der Erforschung der Permeabilität der Retinakapillaren in Betracht gezogen werden. Wahrscheinlich spielt dieses Phänomen in der Physiologie des Sehens eine wichtige Rolle.

W. RÜDIGER, E. GRASYÁN und I. MADARÁSZ

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

Über die Beziehungen zwischen den Wirkungen der elektrischen Reizung der Hörrinde und der bedingten Reflexfunktion beim Hund

Wird die linke Hemisphäre des Hundes in der Hörrindengegend elektrisch gereizt und gleichzeitig oder unmittelbar nach Beginn der Reizung ein positiver bedingter Schallimpuls zur Anwendung gebracht, tritt in der bedingten Speichelabsonderung Hemmung ein, in der unbedingten dagegen nicht.

Die gleiche elektrische Reizung führt zu Speichelabsonderung, wenn sie in zeitlicher Reihenfolge nach dem bedingten Schallreiz als sekundär bedingter Reiz angewandt wird.

Bei Anwendung des elektrischen Reizes und dessen Verstärkung durch Ernährung bleibt die Speichelsekretion bestehen.

Die Resultate werden in der Weise gedeutet, dass die Reizung des kortikalen Abschnittes des akustischen Analysators nicht nur zur Hemmung des künstlichen bedingten Schallreflexes führt, sondern auch das bedingte Signal dieses Reflexes sein kann.

J. BIRÓ, B. BÜKI und A. G. B. KOVÁCH

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Veränderungen der höheren Nerventätigkeit im ischämischen Schock

Die höhere Nerventätigkeit wurde an 14 Ratten mit einem bedingten motorischen Ernährungsreflex untersucht. Dabei musste das in einem engen Käfig gehaltene Tier mit dem Kopf eine leichte Klapptür öffnen, um seine Nahrung zu erlangen.

Durch 3 bzw. 4stündiges Abschnüren der hinteren Extremitäten im Wachzustand wurde ein subletaler Schock hervorgerufen. Unmittelbar darauf, nach 4 und 8 Stunden, sowie an den folgenden Tagen wurden die im üblichen dynamischen Stereotyp eintretenden Veränderungen beobachtet. Dabei verschiebt sich der Gleichgewichtszustand der höheren Nerventätigkeit in Richtung der Hemmung: die Tiere reagierten auf die bedingenden Reize anfangs nicht, später erst nach längerer Latenzzeit. Die Hemmung des auf einen schwächeren Reiz (Licht) ausgebildeten bedingten Reflexes tritt stärker in Erscheinung als auf den einer Klingel. Weiterhin wirkt die Hemmung länger bei Einwirkung differenzierender Reize als auf die Latenzzeit der positiven bedingten Reflexe.

Die höhere Nerventätigkeit ist bei der Mehrzahl der Tiere nach 1—2 Tagen allmählich wiederhergestellt, doch kann die Nachwirkung 3—5 Tage anhalten.

Wenn bei den gleichen Tieren in Zeitabständen von mindestens 2 Wochen mehrmals Schockzustände erzeugt werden, wird die höhere Nerventätigkeit, im Vergleich zu den vorhergehenden Versuchen, rascher wiederhergestellt.

M. GERBNER, K. ALTMAN und M. B.-KOVÁCS

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Über den Mechanismus des diuretischen bedingten Reflexes

An Hunden mit chronischer Ureterfistel wurde auf Wasserverabreichung ein bedingter Reflex ausgearbeitet. In Übereinstimmung mit Literaturangaben konnte festgestellt werden, dass im unbedingten diuretischen Reflex die entleerte Harnmenge stark zunimmt, der Harn dünner wird, die mit endogener Kreatinin-Clearance festgestellte Glomerularfiltration ansteigt und sich die Na-Ausscheidung nicht wesentlich verändert. Beim bedingten diuretischen Reflex nimmt die Harnmenge zu, auch die Verdünnung des Harns sowie die Erhöhung der Clearance kommen zustande, was darauf hindeutet, dass vom Hirnrindenmechanismus sowohl die glomeruläre als auch die tubuläre Bahn der Nierenregulation in Anspruch genommen wird. Die Na-Ausscheidung ist jedoch beim bedingten Reflex wesentlich grösser als beim unbedingten. Da im bedingten Reflex bei meist niedrigeren Clearance-Werten wesentlich mehr Na ausgeschieden wird als bei den höheren Clearance-Werten des unbedingten Reflexes, kann angenommen werden, dass die Hirnrinde die Funktion der Nierentubuli auch von der Filtration unabhängig — wahrscheinlich durch Veränderung der Na-Reabsorption — beeinflusst.

Die für den diuretischen bedingten Reflex charakteristischen Veränderungen verschwinden beim Auslöchen des bedingten Reflexes, treten jedoch bei

dessen erneutem Ausbau wieder in Erscheinung. Beim Ausbau einer Differenzierung verlöschen sie auf Hemmungsreiz, erscheinen jedoch wieder auf positiven Reiz. Parallel mit dem Ausbau des diuretischen bedingten Reflexes verändert sich auch das Bild des unbedingten Reflexes; so erhöht sich die ausgeschiedene Na-Menge. Der bedingte diuretische Reflex weicht mit seiner erhöhten Na-Ausscheidung von dem unbedingten Reflex, auf den wir ihn ausbauten, ab und stellt nicht dessen einfache Wiederholung dar.

A. ÁNGYÁN

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS UND NERVENKLINIK
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

Nachwirkungen der Hirnanoxie und - Hypoxie und ihre funktionelle Bedeutung im bedingten Reflexversuch beim Menschen

Die Dynamik der primären bedingten Reflexe des Fingers auf elektrischen Schmerzreiz und der auf dieser Basis weitergebildeten sekundären Abwehrreflexe der anderen Hand (ÁNGYÁN, LISSÁK 1954; ÁNGYÁN, KAJTOR 1955) zeigt weitergehend ähnliche Veränderungen bei anoxischen Hirnschädigungen, die zwar ätiologisch und ihrem Krankheitsbild nach verschieden sein können, doch alle mit amnestischen periodischen Störungen der Orientierung in Zeit und Raum verbunden sind. Die bedingte Reaktion tritt zwar auf, doch beim wiederholten Wechsel positiver und negativer Reize (wodurch Induktionserscheinungen ausgelöst werden können) zeigen sich wechselnd spontane extinktionsartige Hemmungsperioden und wiederholte repetitive irradiierende Erregungsperioden. Nachfolgend können sich die Kranken an ihre ausgeführten Reaktionen nicht erinnern. Dieses charakteristische Bild konnte bei einem vierjährigen Kind, das bei der Geburt eine anoxische Schädigung erlitten hatte, sowie bei einem Erwachsenen im Verlauf eines anoxischen Syndroms zufolge Selbsterhängung, ferner, obgleich mit verschiedener Ausgeprägtheit und verschieden tiefgehender Regression der höheren Reflexadaptation, bei vier Kranken mit temporaler Epilepsie beobachtet werden. Bei letzteren sowie annehmbar auch bei den beiden anderen Fällen lag eine anoxischvasale Veränderung des Ammonshorns vor.

Bei den Kranken mit temporaler Epilepsie verschwanden die erwähnten phasischen Hemmungs- und Erregungsperioden — gleichzeitig mit den Anfällen — nach Entfernung des Scheitellappenpols, des Hippocampus und des anoxisch veränderten Ammonshorns vollständig. Ihr Verhalten im Experiment und allgemein, sowie ihre höheren assoziativen Funktionen, wie aus Assoziationsversuchen hervorging, normalisierte sich rasch und weitgehend. Es kann

daher angenommen werden, dass die beschriebene typische Störung ihres Verhaltens im Zusammenhang mit der (halbseitigen) Schädigung des Ammonsorns steht. Da die Dauer der phasischen Hemmungs- sowie der irradiierenden, generalisierten Erregungsperioden, wie auch ihre Unabhängigkeit von sonst reflexogenen Reizen gegen ihren ausschliesslich neuronalen Ursprung zeugt, dagegen aber ein lokal-gefässspastischer Ursprung (KÖRNYEI, 1955) der anoxischen Hirnveränderungen besonders in diesem Gebiet nachgewiesen wurde, nimmt Verfasser an, dass eine allgemeine, phasische, zeitliche Regelung der Erregung und Hemmung in den Gehirnhemisphären unter anderem grundsätzlich auf vaskulär-trophische Zustandsänderungen des mit Enderarterien versehenen Ammonsorns beruhen kann.

G. BATA, E. ENDRŐCZI und K. LISSÁK

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

Untersuchung des sexuellen Verhaltens und dessen Wirkung auf die höhere Nervenfunktion der Katze

Im Zusammenhang mit einem bedingten Fütterungsreflex wurde an der weiblichen Katze der Einfluss des sexuellen Verhaltens auf den entstandenen Stereotyp untersucht. Zur Induktion des sexuellen Verhaltens diente als Geruchsreiz Valeriansäure. An den im natürlichen, mit Follikulin hervorgerufenen Östrus befindlichen Tieren lassen sich auf Wirkung der Valeriansäure sämtliche für die Katze charakteristischen Symptome des sexuellen Verhaltens reproduzieren. In diesem Zustand wird der bedingte Fütterungsreflex vollständig gehemmt. Bei kastrierten Tieren bleibt die Wirkung der Valeriansäure aus, woraus deren bedingte Wirkung hervorgeht. Durch Follikulin wird das normale sexuelle Verhalten an kastrierten Tieren in wenigen Tagen wiederhergestellt. In der Progesteronphase nimmt die Wirkung der Valeriansäure stark ab. Das Verhalten der Tiere wurde in Filmaufnahmen demonstriert.

F. SZAKÁCS, E. ENDRŐCZI und I. CSEKE

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

Wirkung der Reizung der Area hypothalamica posterior auf den bedingten Ernährungsreflex am Hund

Beim Hund wurden mit Hilfe eines stereotaxischen Apparates an den Gebieten des Corpus mammillare und des N. hypothalamicus posterior Tiefenelektroden angebracht. Auf Wirkung der durch die chronische Tiefenelektrode

erfolgenden Reizung verändert sich das Verhalten des Tieres in charakteristischer Weise: es tritt Orientierungsreaktion und Hemmung der bedingten Ernährungsreaktion ein. An den mit der bedingten Speichelsekretionsmethode konditionierten Hunden wird durch Reizung während des Stereotyps zuerst die unbedingte, sodann die bedingte Speichelsekretion gehemmt, die sich nach 24—48 Stunden normalisiert. Während der Reizung ist auch eine paradoxe und eine Ausgleichsphase zu beobachten. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Hemmungserscheinung, die der mit der Orientierungsreaktion assoziierten äusseren Hemmung analog ist.

É. BOROS und A. SZAMOSI

II. MEDIZINISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Aneurinbedarf von Ratten bei Ausbau bedingter Reflexe

In früheren Versuchen stellten Verfasser fest, dass Ratten beim Ausbau eines einfachen bedingten Umgebungsreflexes unter verschiedenen Nährstoffen und Vitaminen von B-vitaminreicher Nahrung am meisten verzehrten. Bei an Vitamin B-Mangel leidenden Ratten liess sich der Ausbau des bedingten Reflexes wesentlich schwieriger und langsamer durchführen als an Tieren, die an gemischter Diät gehalten wurden.

Bei den gegenwärtigen Versuchen wurde untersucht, in wieweit der Aneurinbedarf der Ratten bei komplizierterer bedingter Reflexfunktion zunimmt. An Ratten wurde nach der Methode von KNOLL und Mitarbeitern ein bedingter Reflex ausgebaut und die Nahrungswahl der Tiere zwischen normal zusammengesetzter und aneurinreicher semisynthetischer Nahrung vier Monate hindurch beobachtet. Das Wesentliche der Methode besteht im folgenden: Auf eine mit Wasser von 60—62°C gefüllte, rot angestrichene Blechdose wird eine oben und seitlich offene Glasglocke gestellt. Werfen wir die Ratte auf die warme Platte, reagiert sie auf den Wärmereiz mit chaotischen Abwehrreflexen; wird sodann das Tier mehrmals auf den oberen Rand der Glasglocke geholfen, entwickelt sich der unbedingte Abwehrreflex: das Tier springt auf Wirkung des Wärmereizes spontan auf den oberen Rand der Glasglocke. Auf Grund dieses unbedingten Abwehrreflexes bauten wir bedingte Reflexe, einen aktiven Reflex aus und brachten hemmende Reize zur Anwendung. Wir stellten fest, dass die Tiere, während sie vor Ausbau des Reflexes von der normal zusammengesetzten Nahrung in grösserer Menge verbraucht hatten, sie während der Dauer der Reflexversuche von der aneurinreichen Nahrung signifikant mehr wählten. Ferner beobachteten wir, dass der Verbrauch von Vitamin B₁ hauptsächlich

dann stärker zunahm, wenn wir die Tiere vor neue Aufgaben stellten (Einübung des Weges, Ausbau des bedingten Reflexes usw.), und dass der Verbrauch abnahm, wenn sich der Reflex bereits vollständig entwickelt hatte.

Zur Klärung unserer Annahme, dass die Tiere beim Ausbau des bedingten Reflexes vorübergehend relativen Vitamin B₁-Mangel aufweisen, nahmen wir zur gleichen Zeit mit dem Ausbau des bedingten Reflexes an Ratten Aneurinbelastungen vor und bestimmten die mit dem Harn ausgeschiedene Aneurinmenge. Wir stellten fest, dass die Tiere während der Dauer des Reflexversuches signifikant mehr Aneurin retinierten als in der Periode vor dem Ausbau des Reflexes.

I. BONTA und F. HERR

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, EUDAPEST

Experimentelle Beiträge zur Dynamik der Fluoressigsäure-Intoxikation

In vorangegangenen Versuchen wiesen Verfasser nach, dass an Ratten die durch Fluoressigsäure (FE) verursachten Spasmen von Sevenal gehemmt werden. In vorliegenden Versuchen wurde festgestellt, dass die Toxizität der FE beim 50%igen Toxizitätsniveau von Sevenal 1,8fach herabgesetzt wurde, dass jedoch die antagonisierende Wirkung des Sevenals bei FE-Gaben von grosser Letalität geringer ist. Der charakteristische biochemische Angriffspunkt der FE ist die Hemmung des KREBS-Zyklus bei der Zitronensäurephase. Mittels Zitratbestimmung am Rattenhirn wurde festgestellt, dass das Zitrat im Hirn nach 2 mg/kg FE in der 3. Stunde der normalen Menge von 40 µg/g gegenüber bei den mit FE behandelten Tieren 220 µg/g, bei den mit Sevenal und FE behandelten Tieren jedoch 235 µg/g betrug. Hieraus geht hervor, dass die zitratspeichernde Wirkung der FE bei den mit Sevenal behandelten Tieren unverändert bleibt, ihre krampfauslösende Wirkung und Toxizität jedoch viel geringer wird. Die Krampfschwelle des Tetracors und Elektroschocks war bereits 1 Stunde nach Verabreichung der FE wesentlich herabgesetzt, jedoch nach 24 Stunden wieder völlig normal. Gleichzeitig war der Zitrat Spiegel im Hirn 24 Stunden nach der FE-Gabe signifikant höher als 1 Stunde nach der Verabreichung. Auf Grund der mit Sevenal und der Krampfschwelle vorgenommenen Versuche kann der hohe Hirnzitrat Spiegel nach FE-Verabreichung mit den Symptomen nicht in kausalen Zusammenhang gebracht, sondern lediglich als biochemischer Indikator der FE-Wirkung aufgefasst werden.

Bei chronischer Verabreichung von FE in steigenden Mengen wurde beobachtet, dass die Verbindung über keine kumulative Wirkung verfügt, ja dass

sich die Ratten an FE gewöhnen. Die Toleranzsteigerung ist beträchtlich, da die Toxizität der FE im Zusammenhang mit der Gewöhnung um mehr als das Zweifache abnimmt. In der 3. Stunde nach FE-Verabreichung steigt der Zitrat Spiegel im Hirn auch bei den daran gewöhnten Tieren, doch tritt die Normalisierung viel rascher ein als bei den nicht daran gewöhnten Tieren. Bei Gewöhnung wird auch die Zitrat Ausscheidung im Harn wesentlich beschleunigt, in den ersten 24 Stunden nach FE wird mehr Zitrat entleert als bei nicht angewöhnten, mit FE behandelten Tieren in 3 Tagen. Aus den Versuchen geht hervor, dass das auf FE-Wirkung gespeicherte Zitrat vom Organismus — zumindest teilweise — nicht durch Verbrauch eliminiert, sondern unverändert ausgeschieden wird.

L. GYÖRGY, E. ZSIGMOND und J. PÓRSZÁSZ

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST, UND PHYSIOLOGISCHES
INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

Analyse der Vasopressorwirkung des Tetraäthylammoniumbromids (TEA)

In einer vorhergehenden Arbeit hatten Verfasser die Wirkungen von TEA und N 239 (p-Brombenzyl-dl-mandelyltropinumbromid) auf den Blutkreislauf untersucht [Acta Physiol. Hung. 4, 141 (1953)]. Es konnte festgestellt werden, dass — Katzen wiederholt i. v. verabreicht — TEA seine Depressorwirkung verliert und dann den Blutdruck erhöht. N 239 weist diese »Toleranz«-Erscheinung nicht auf. Nach PAGE fällt der Nebenniere in der durch TEA verursachten Blutdruckerhöhung keine Rolle zu, vielmehr mobilisiert die Verbindung Noradrenalin aus der Leber, und ihre Pressorwirkung lässt sich durch Adrenolytika hemmen.

Die Versuche wurden an skopolaminisierten, mit Chloralose + Urethan narkotisierten Katzen vorgenommen. Der Blutdruck wurde in der Art. femoralis mit dem Quecksilbermanometer, die Kontraktionen der Nückhaut mit einem isotonischen Zeiger registriert.

1. Erhielt die Katze serienweise mehrmals i. v. 5–10 mg/kg TEA, nahm die blutdrucksenkende Wirkung immer mehr ab, und von der 3–5. TEA-Dosis wurde der Blutdruck nicht mehr gesenkt, sondern erhöht. Dieses Phänomen wird bei TEA als »Toleranz« bezeichnet. Die Toleranz entwickelt sich nur dann, wenn wir die einzelnen Gaben ziemlich rasch hintereinander verabreichen, ohne das Abklingen der ganglienblockierenden Wirkung der Einzeldosen abzuwarten. Die erste TEA-Dosis, wie gross sie auch sein mag (selbst 30–50 mg/kg), übt stets Depressorwirkung aus.

Der Blutdruck steigt während der Entwicklung der Toleranz allmählich; er erreicht und übersteigt gegebenenfalls den Ausgangswert. Die Depressorwirkung hat also nicht deshalb aufgehört, weil der Blutdruck bereits so niedrig ist, dass er nicht weiter gesenkt werden kann.

Nach Entwicklung der Toleranz ist das Vagus-Ganglion, das Ganglion cervicale superius, gelähmt, auch wird der Blutdruck nicht durch Abklemmung des Carotis communis und durch Tetramethylammonium (TMA) erhöht.

2. Die Pressorwirkung von TEA nimmt eine Zeitlang zu, erreicht dann einen konstanten Wert und bleibt im Laufe des Versuches erhalten. Die 4–5., bereits Pressorwirkung aufweisende TEA-Dosis kontrahiert die Nickhaut; diese Wirkung wird durch Einträpfeln von Kokain ins Auge erhöht. Nach allmählicher Eingabe von 140–180 mg/kg TEA sind spontane Kontraktionen der Nickhaut mit spärlichem Rhythmus zu beobachten, die von Adrenolytika, Atropin und Papaverin nicht beeinflusst werden.

3. Yohimbin (1–2 mg/kg), Hydergin (0,2–0,5 mg/kg) und Prisol (6–8 mg/kg) hemmen die durch TEA hervorgerufene Blutdrucksteigerung vollständig.

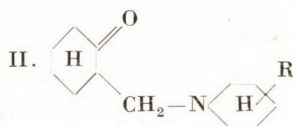
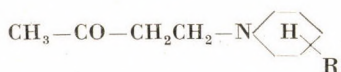
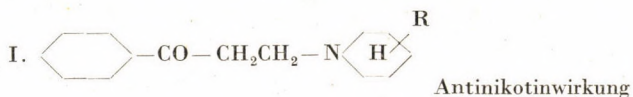
4. Nach der nach Entwicklung der Toleranz in Medianlaparotomie vorgenommenen bilateralen Adrenektomie war die Pressorwirkung des TEA um 65–83% geschwächt. Die Pressorwirkung des TEA beruht also zu einem erheblichen Teil auf seiner das Nebennierenmark exzitierenden Wirkung. Die Nebennierenmarkszellen können als umgewandelte sympathische Ganglien aufgefasst werden; deshalb wurde untersucht, auf welche Weise andere Ganglienblocker die Pressorwirkung des TEA beeinflussen.

5. Hexamethonium (C_6) schwächt in der Dosis von 10–20 mg/kg die blutdruckerhöhende Wirkung von TEA nur in sehr geringem Masse. Das Ausbleiben bzw. die Schwäche der Hemmungswirkung ist möglicherweise damit zu erklären, dass auch C_6 das Phänomen der Toleranz aufweist.

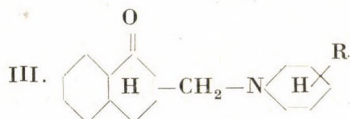
Die quaternären Ganglienblocker vom Tropeintyp N 239 und N 310 (p-Phenylbenzyl-dl-mandelyltropinumbromid) hemmen die Pressorwirkung von TEA sehr stark, bis zu 60–100%. Diese Verbindungen wirken selbst in den verwendeten Mengen (3–12 mg/kg) nicht adrenolytisch. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Ursache der Pressorwirkung des TEA auf der Adrenerg-Amin-Mobilisation aus der Nebenniere beruht.

Wirkung der Aminoketone auf Körpertemperatur und Stoffwechsel sowie ihre potenzierende Wirkung

Auf den Kongressen 1953 und 1954 der Ungarischen Gesellschaft für Physiologie berichteten Verfasser über die Wirkungen der von ihnen hergestellten und untersuchten Aminoketone. In weiteren Untersuchungen wurde festgestellt, dass innerhalb des Verbindungstyps neben der früher beobachteter Antinikotin- sowie der nikotinartigen atmungssteigernden Wirkung eine neuere Wirkung, eine adrenolytische Eigenschaft angetroffen werden kann:



nikotinartige, atmungssteigernde
Wirkung



adrenolytische Wirkung

Da unsere Verbindungen die Vasopressorwirkung des Adrenalins hemmen, die Körpertemperatur herabsetzen, wandten wir uns der Suche nach chlorpromazinartigen Wirkungen zu. Andererseits suchten wir auch die Frage zu beantworten: Welcher Zusammenhang besteht zwischen der adrenolytischen und der potenzierenden Wirkung der Verbindungen? Es konnte folgendes festgestellt werden:

1. Beim Typ III, wo R dem Piperidinring entspricht, ist die adrenolytische Wirkung ebenso kräftig wie die der mit F 933 bezeichneten Verbindung (Pipe-roxan), und in dieser Hinsicht sind beide Verbindungen stärker als Chlorpromazin oder Pacatal. Die nach Abbindung der Carotis auftretende Blutdrucksteigerung wird von ihnen nicht gehemmt.

* Zur Zeit: Physiologisches Institut der Universität Szeged.

2. I lähmt die Stoffwechselzentren des Zwischenhirns, da es die durch Aktedron verursachte Stoffwechselelerhöhung an der Ratte stark hemmt und die durch Morphin und Methadon hervorgerufene Körpertemperaturerhöhung aufhebt bzw. hemmt.

3. I synergisiert, III additioniert die schmerzstillende Wirkung von Morphin.

4. Das in der Thermoregulation sonst wirkungslose Morphin und I fördern in kalter Umgebung die Abkühlung der Tiere.

5. F-933, Pacatal und III setzen bei Ratten die auf Abkühlung eintretende Grundumsatzerhöhung herab, so dass die Tiere stark abkühlen.

6. Die Verbindungen vom Typ I steigern (unabhängig von ihrer sog. Antinikotinwirkung) die narkotische Wirkung von Äther an Mäusen, verkürzen das Exzitationsstadium und vertiefen die Narkose. Typ III wirkt erheblich stärker als Typ I. Typ III erreicht beinahe die Wirkungsstärke von Chlorpromazin und ist wirksamer als Pacatal.

7. Zwischen der Stärke der Antiadrenalin- und der die Äthernarkose steigernden Wirkung konnte kein entschiedener Zusammenhang festgestellt werden.

8. Amidazophenmengen, welche die Körpertemperatur bereits stark senken, steigern ebenfalls die narkotisierende Wirkung des Äthers, was jedoch hauptsächlich in der Verlängerung der Zeitdauer des Erwachens aus der Narkose zum Ausdruck kommt.

9. Die Aminoketone wirken auf die Thermoregulations- und Stoffwechselzentren des Hypothalamus lähmend.

L. TARDOS, Á. NOVOTNY und K. FLESCH

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

Beiträge zur Pharmakologie der Spasmolytika

Vorher hatten Verfasser nachgewiesen, dass Papaverin in $5,6 \cdot 10^{-5}$ M Konzentration die Kontraktionen im Papillarmuskel des Katzenherzens schwächt und die positiv-inotrope Wirkung des Adrenalins ($2-5 \cdot 10^{-7}$ M) hemmt. Es ergab sich die Frage, welcher Mechanismus für diese Wirkung verantwortlich sei: 1. adrenolytische Wirkung, 2. Stoffwechselwirkung, 3. spasmolytische Wirkung.

Nach den Untersuchungen von ISSEKUTZ wird die Vasokonstriktionswirkung des Adrenalins am isoliert durchströmten Kaninchenohr von Papaverin gehemmt. Wir stellten fest, dass die positiv-inotrope Wirkung des Adrenalins am Papillarmuskel von Sympathikolytika (F 933, Hydergin) selbst in

grossen, bereits hypodynamisch wirkenden Mengen nicht gehemmt wird. Diese Wirkung des Papaverins und Perparins beruht also nicht auf Sympathikuslähmung.

Die Wirkung von Papaverin und Perparin ($5 \cdot 10^{-5} M$) auf den O_2 -Verbrauch von Darm-, Herz und Hirnschnitten von Ratten wurde ebenfalls untersucht; die Messung erfolgte 60 Minuten lang im WARBURG'schen Gefäss, Inkubation im KREBSS'schen Phosphatpuffer mit 0,2% Glukosegehalt. Es wurde festgestellt, dass Papaverin und Perparin in obiger Konzentration den O_2 -Verbrauch hemmten, während gleichzeitig der O_2 -Verbrauch von Trasentin ($6 \cdot 10^{-5} M$), einem Spasmolytikum von gleicher Stärke wie obige Präparate, nicht herabgesetzt wurde. Demnach ist nicht die Hemmung des O_2 -Verbrauchs allein für die Wirkung verantwortlich.

Im Hinblick auf diese Resultate wurde die spasmolytische Wirkung am isolierten Rattendarm untersucht und hierbei Papaverin, Perparin und NaCN ($1 \cdot 10^{-3} M$) sowie Trasentin verglichen. Es wurde festgestellt, dass diese die durch $BaCl_2$, Azetylcholin und TMA (Tetramethylammonium) verursachten Spasmen in gleicher Weise hemmen, während die positiv-inotrope Wirkung des Adrenalins am Papillarmuskel weder von NaCN noch von Trasentin gehemmt wurde. Nachdem zwischen der spasmolytischen Wirkung und der Oberflächenaktivität dieser Verbindungen ein enger Zusammenhang besteht (ISSEKUTZ), lässt sich die adrenalinhemmende Wirkung von Papaverin und Perparin nicht nur mit der Kapillaraktivität erklären.

I. TAKÁCS, T. VÁLYI-NAGY, B. KELENTEI und Z. HALMAI

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

Synergismus zwischen Sympathikolytika und Malonsäuredinitril

Verfasser untersuchten, ob zwischen den therapeutisch vielfach angewendeten Sympathikolytika und Malonsäure-dinitril in pharmakologischen Mengen eine synergistische Wirkung besteht.

Mit dem Katzenblutdruck-, Darmmotilitäts- und Milzkontraktions-Test wurden an 60 Katzen jene minimalen Mengen bestimmt, welche die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins noch beträchtlich (20–30 Hgmm) herabsetzen. Mit den gleichen Tests wurden fernerhin jene Maximalmengen der angeführten Pharmaka festgestellt, welche die Wirkung subtoxischer Adrenalinmengen (100–1000 μg) praktisch völlig abwehrten bzw. inverse Wirkung erzeugten.

Die Hälfte der wirksamen Mengen von Malonsäuredinitril wies mit ähnlichen Mengen von Dibenamin, Yohimbin und Priscol Synergismus vom Additionstyp auf. Der Synergismus des gleichen Pharmakons zeigte jedoch bei ähnlicher Anwendung mit Hydergin und Ergotamin den potenzierenden Typ.

$\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$ der wirksamen Ergotamin- und Hyderginmengen rief mit den gleichen Malonsäuredinitril-Mengen volle Wirkung hervor.

B. KELENTEI und G. GALAMBOS

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

Neue Beiträge zur Pharmakologie der Gallensäuren, unter besonderer Berücksichtigung der Blut-Hirn-Liquorschranke

Verfasser untersuchten mit pharmakologischen und mikrobiologischen Methoden die Wirkung natürlicher Gallensäure (Desoxycholsäure) und der künstlich hergestellten Gallensäure (Dehydrocholsäure) auf den Organismus, unter besonderer Berücksichtigung der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Liquor- sowie der Blut-Synovia- und der Blut-Kammerwasserschranke. Sie stellten folgendes fest:

1. Die Gallensäuren verfügen ausser den bisher bekannten physiologischen und pharmakologischen Wirkungen über eine ausgeprägte adrenolytische bzw. sympathikolytische Wirkung; diese Erscheinung konnte sowohl in bezug auf Desoxycholsäure als auch Dehydrocholsäure nach i. v. Verabreichung von 5—10—20 mg/kg am Katzenblutdruck, an der Darmmotilität und Milzkontraktion beobachtet werden.

2. Obige Gallensäuren rufen eine ausgeprägte Liquordruckveränderung hervor. Erst wird der Liquordruck um 50—60 H₂O mm erhöht, sodann sinkt dieser anhaltend und stellt sich auf ein niedriges Niveau ein.

3. Durch i. v. Verabreichung von 20 mg/kg Desoxycholsäure wird der Gesamteiweissgehalt des Liquors, Kammerwassers und der Synovia um durchschnittlich 20—25% herabgesetzt, während in Blut, Galle und Harn eine 50%ige Erhöhung des Eiweisspiegels nachgewiesen werden kann.

4. Dehydrocholsäure verursacht nach i. v. Gabe von 30 mg/kg keine Hyperproteinämie.

5. Obige Gallensäuren führen zur Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke für therapeutische Penicillin- und Streptomycinmengen. Die gleiche Steigerung ist auch bei der Blut-Synovia- und Blut-Kammerwasserschranke festzustellen.

6. Auf Grund dieser Feststellungen ergibt sich die Möglichkeit, dass die unter pathologischen Verhältnissen im Blut vermehrten Gallensäuren den Eiweisshaushalt des Organismus sowie die Permeabilität der Schranke beeinflussen können.

I. SZÁZADOS, B. KELENTEI, T. VÁLYI-NAGY, I. TAKÁCS und Z. HALMAI
STAATLICHES INSTITUT FÜR ARBEITSHYGIENE, BUDAPEST UND PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

Der Stoffwechsel von Ratten mit chronischer Bleivergiftung im Ruhezustand und beim Laufen

Aus früheren Versuchen, die von den Verfassern an Ratten und Meerschweinchen mit sehr geringen Bleisalzmenge bzw. radioaktiven Bleisotopen vorgenommen wurden, ging hervor, dass sich dieses Schwermetallsalz im Vergleich zu den übrigen Organen hauptsächlich in der Nebenniere sowie im Hypothalamus in grösserer Menge ablagert. Infolgedessen greift es in die mineralokortikoide Hormonproduktion des Organismus ein, d. h. infolge Schädigung des hypophysär-adrenalen Systems in die Regulation des Salz- und Wasserhaushalts mit einem zentralen und teilweise peripheren Angriffspunkten.

Bei den vorliegenden Versuchen wurde angenommen, dass der bleivergiftete Organismus die gegenüber der Stoffwechselsteigerung auftretenden Ansprüche nicht zu befriedigen vermag.

Je 20 Ratten (Durchschnittsgewicht 250–300 g) wurden anderthalb Jahre hindurch (428 Tage) jeden zweiten Tag mit 5 mg/kg Bleinitrat peroral intoxiziert. Die während dieser Zeit in den Organismus der Tiere eingeführte Bleimenge betrug 465,6–744,0 mg. Ein Teil der Tiere wurde bei Beendigung des Versuches getötet und teils mit Dithizon, teils polarographisch der Bleigehalt der Organe bestimmt. Gleichzeitig wurde auch der Wassergehalt der Organe untersucht. Die zweite, am Leben gebliebene Gruppe der Tiere wurde zu fortlaufenden Stoffwechselbestimmungen im Ruhezustand benutzt, ferner stellten wir ihren Stoffwechsel nach Laufen mit 10 mm/Min. Geschwindigkeit auf horizontaler Ebene fest.

Bei der Untersuchung des Stoffwechsels im Ruhezustand von 10 Kontrolltieren zeigte dieser auf Grund von in allen 5 Minuten vorgenommenen Bestimmungen während 1 Stunde Werte von 8,4–12,8 cal/100 g. Die Werte dieser Tiere beim Laufen stiegen auf 18,6–23,8.

Die Werte der mit 5 mg/kg Bleinitrat behandelten Tiere im Ruhezustand sanken demgegenüber auf 5,6–10,2. Bei Belastung ist die Stoffwechselsenkung im Vergleich zu den normalen Tieren noch ausgeprägter, und es ergeben sich Werte von 11,7–16,0.

B. KOVÁCS und ÉVA KOVÁCS-JUHÁSZ

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

Isolierung des in weissen Blutzellen (eosinophilen Leukozyten) nachgewiesenen natürlichen Antihistamins

Im Jahre 1949 berichteten Verfasser zum erstenmal über ihre Versuche, in denen sie nachzuweisen vermochten, dass weisse Blutzellen und vor allem eosinophile Leukozyten eine Substanz mit Antihistaminwirkung enthalten. Das Resultat dieser Untersuchungen wurde seither auch von ausländischen Autoren bestätigt.

In weiteren Versuchen gelang es ihnen, durch Verarbeitung einer grossen Rinderblutmenge diesen antihistaminartig wirkenden Stoff aus weissen Blutzellen zu isolieren. Nachfolgend sollen der Verlauf der Isolierung und einige Eigenschaften des Wirkstoffes kurz mitgeteilt werden.

Die mit der SZILÁRD Methode gewonnene Suspension der weissen Blutzellen wird durch Gefrieren mit Quarzsand mazeriert. Das Homogenat wird in saurem Milieu bei 0° gehalten, sodann neutralisiert, mit Äther von 2—3fachem Volumen ausgeschüttelt und so der Wirkstoff extrahiert.

Der ätherhaltige Extrakt wird einkonzentriert und auf Al_2O_3 chromatographiert. Die Eluierung geschieht mit Petroläther. Falls erforderlich, kann dieses Verfahren wiederholt werden.

Die den Wirkstoff enthaltenden Fraktionen werden zusammengegossen, im Vakuum eingengt und in 0,2—0,3 ml abs. Äthanol nach PECHET chromatographiert. Der Nachweis des Wirkstoffes geschieht mit der modifizierten ZIMMERMANNschen Reaktion. Das auf diese Weise isolierte natürliche Antihistamin lässt sich mit einem Chloroform-Äthergemisch vom Papier ablösen.

Bei der Messung der Antihistaminwirkung des Stoffes mit der Histamin-Aerosolmethode wurde festgestellt, dass 0,1—0,3 mg/kg am Meerschweinchen gegenüber dem Bronchialkrampf während der Dauer von durchschnittlich 7—10 Stunden sicheren Schutz bieten.

Wie aus den Versuchen hervorgeht, ist dieses natürliche Antihistamin eine Verbindung von Steroidcharakter. In organischen Lösungsmitteln (Äthanol, Äther, Chloroform usw.) ist es gut löslich, an der Luft wird es sowohl im Lösungsmittel als auch trockendestilliert in 24 Stunden völlig wirkungslos, doch kann es im kohlendioxidhaltigen Luftraum ohne Zersetzung destilliert werden.

Der Steroidcharakter der Substanz geht aus folgenden experimentellen Ergebnissen hervor:

Im Ultraviolettlicht besteht starke Fluoreszenz. 50—100 μ g Wirkstoff ergeben nach der für die Papierchromatographie modifizierten ZIMMERMANNschen Reaktion eine bräunlich-rote Farbreaktion. Mit 2,4-Dinitrophenyl-

hydrazin ergeben ebenfalls auf Papier 50–100 μg Wirkstoff eine gelbe Farb-reaktion.

In abs. Äthanol zeigt sich das Absorptions-maximum bei 255 und 335 $m\mu$, in konz. H_2SO_4 bei 230, 315, 410 $m\mu$.

Die Bedeutung der isolierten natürlichen Antihistaminsubstanz wird besprochen.

GY. FEKETE, L. GYERMEK und I. LÁZÁR

FORSCHUNGSINSTITUT DER ARZNEIMITTELINDUSTRIE, BUDAPEST

Untersuchungen an natürlichen und synthetischen Hypophysenhinterlappenhormonen

In der Literatur ist auch in jüngster Zeit die Frage noch umstritten, ob zwischen den einzelnen Hinterlappenhormonen ein qualitativer oder nur quantitativer Unterschied besteht. Nach den neuesten Untersuchungen von DU VIGNEAUD liegt zwischen den Oxytocin- und Vasopressor-Peptiden hinsichtlich der Aminosäurezusammensetzung eine Differenz vor; für Vasopressin ist die Anwesenheit von Lysin oder Arginin kennzeichnend. Infolgedessen kann angenommen werden, dass die Vasopressor- bzw. antidiuretische Aktivität an die Anwesenheit dieser Aminosäuren gebunden ist.

Zur Klärung des Problems wurde teils die oxytozische, teils die Vasopressor- und antidiuretische Wirkung des nach der Mitteilung von DU VIGNEAUD synthetisierten Oxytocin-Oktapeptids untersucht.

Aus den Untersuchungen ging hervor, dass das synthetische Oxytocin je Oxytocin-Einheit $0,067 \pm 0,00825$ (SE) E antidiuretische und $0,032 \pm 0,0031$ (SE) E Vasopressor-Aktivität aufweist. Die beiden relativen Werte weichen wesentlich voneinander ab ($P < 0,01$).

Die antidiuretische und Vasopressor-Wirkung des synthetischen Oxytocins, die annähernd $1/15$ bzw. $1/30$ der Oxytocin-Aktivität ausmacht, ist demnach vom Arginin- und Lysingehalt dieser Peptide unabhängig. Unsere Resultate stimmen mit den mit natürlichem Oxytocin gewonnenen Ergebnissen von LAWLER und DU VIGNEAUD, wonach dieses über eine geringere antidiuretische Aktivität als 0,001 verfügte und eine messbare Vasopressor-Aktivität nicht vorhanden war, nicht überein.

Wir untersuchten daher mehrere mit Ionenaustauscher gereinigte natürliche Oxytocin-Präparate. Obwohl deren Reinheitsgrad die Reinheit der Präparate genannter Autoren nicht erreichte, konnte festgestellt werden, dass bei einzelnen Substanzen das Verhältnis zwischen Oxytocin und Vasopressin das Verhältnis dieser Aktivitäten des synthetischen Präparates übertraf.

Auf Grund dieser Resultate scheint die Identität des synthetischen und natürlichen Oxytocins nicht wahrscheinlich.

I. FÖLDES und E. KOMLÓS

STAATLICHES KORÁNYI-TUBERKULOSEINSTITUT, BUDAPEST

Wirkung von Isonikotinsäurehydrazid auf die höhere Nervenfunktion von Ratten. Untersuchungen mit einer neuen bedingten Reflexmethode

Die Wirkung von Isonikotinsäurehydrazid auf die höhere Nervenfunktion wurde untersucht. Im ersten Teil der Arbeit erfolgt die Ausarbeitung einer Methode, die geeignet ist, die bedingten Reflexe kleiner Laboratoriumstiere quantitativ zu studieren. Die Methode — mit der die bedingten Reflexe in der Weise gemessen werden, dass die Tiere mit Hilfe pneumatischer Übertragung aus dem System eine ihrer bedingten nahrungsbeschaffenden Bewegung proportionale Wassermenge hinausdrängen — beruht im wesentlichen auf der Weiterentwicklung der chronoreflexometrischen Methode von L. I. KOTLJAREWSKI und unterscheidet sich von dieser eigentlich nur in einer grundlegenden Einzelheit. Während sich nämlich KOTLJAREWSKI auf die Messung der auf den bedingten Reiz eintretenden einzigen Bewegung beschränkt, lassen sich mit unserer Methode die während der ganzen isolierten Dauer des bedingten Reizes zustande kommenden bedingten motorischen Reaktionen quantitativ untersuchen.

Nach erfolgreicher Ausarbeitung der Methode bauten wir an 5 Ratten auf 3 verschiedene Schallimpulse (2 positive und 1 differenzierenden Reiz) ein dynamisches Stereotyp aus und untersuchten hiernach, auf welche Weise die künstlich entwickelten bedingten Reflexe von Isonikotinsäurehydrazid beeinflusst werden. Auf Grund der 6 Monate hindurch geführten Versuche, in denen wir mit jedem Tier mehr als 40 Tage lang arbeiteten, können folgende Ergebnisse festgestellt werden :

Die einmalige subkutane Injektion von 2,5 mg/kg und 5 mg/100 g Isonikotinsäurehydrazid führt zur bedeutenden Schwächung der Erregungsprozesse und zur Stärkung der Hemmungsprozesse. Die gleiche Wirkung wird von physiologischer Kochsalzlösung nicht ausgelöst.

Nach 50tägiger Behandlung mit täglich 5 mg/kg Isonikotinsäurehydrazid tritt innerhalb von 1—2 Wochen die allmähliche Schwächung der Erregungsprozesse ein ; hiernach werden die Erregungsprozesse erneut allmählich stärker und erreichen den Ausgangswert. Die Hemmungsprozesse weisen während der ganzen Dauerbehandlung mit Isonikotinsäurehydrazid wesentlich mehr Stabilität auf als vor der Behandlung.

Beiträge zur Bewegungsanalyse des Abgleitens

(Filmvorführung)

Folgendes wurde untersucht :

1. Wie lassen sich beim abgleitenden Skilaufen die Muskelkoordinationsverhältnisse registrieren?
2. Spielen in der Aufrechterhaltung der Abgleitsituation die Flexorreflexe eine Rolle?

Zur Klärung der Fragen wurden Modellversuche vorgenommen : auf einem mit bestimmter Geschwindigkeit einen Abhang hinunterfahrenden Wagen stand ein Sportler. Seine Bewegung und sein Abgleiten wurde nackt auf Serienphoto- und Filmaufnahmen festgehalten. Zur Registrierung der Bewegungen wurde unter Modifikation der zyklographischen Methode ein neues Verfahren ausgearbeitet. Die Einzelbilder des Filmstreifens wurden nacheinander auf Millimeterpapier projiziert und auf diesen die Zentren der Schulter, Hüfte, Knöchel und Kniegelenke bezeichnet. Diese Punkte wurden durch gerade Linien verbunden und die dadurch gebildeten Winkel sowie die Zeit gemessen.

Es konnte festgestellt werden, dass die Veränderung dieser Winkel im Laufe des Abgleitens von der Qualität des Bodens, dem Neigungswinkel des Abhangs, der Bewegungsgeschwindigkeit, der Körperbeschaffenheit des Skiläufers und seiner Geschicklichkeit abhängt. Die Extensionslage der unteren Extremitäten bot den untersuchten Personen zur adäquaten Verarbeitung der während des Abgleitens bzw. Fahrens auf dem Wagen entstehenden intero- und exterozeptiven Impulse und so zur Sicherung des Gleichgewichtes nur in minimalem Ausmass eine Möglichkeit. Die für das Abgleiten charakteristische Semiflexionshaltung bietet hingegen vielfache Anpassungsmöglichkeiten. In der Semiflexionslage lockern sich beim geübten Skiläufer die Flexoren des Oberschenkels. Auf diese Weise beruht diese Haltung ebenfalls in erster Linie auf Extensionsreflexen, die indessen vom Semiflexionsstehen ausgehend wirken und so ermöglichen, dass sich der Organismus den Veränderungen der Umgebung in gesteigertem Masse anpasse.

GY. SZÉKELY und J. KARDOSS

ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

Demonstration: Schmalfilm über optische und optokinetische Reflexe von *Triturus vulgaris*-Larven, deren Augenanlage im frühen Neurulastadium mit umgekehrter Achse eingesetzt wurde.

Der Film dient zur Dokumentation der über diesen Gegenstand schon veröffentlichten (*Acta Biol. Hung.*) und demnächst zu veröffentlichenden (*Acta Physiol. Hung.*) Arbeiten. — Die *erste Szene* des Films zeigt die Operationsprozedur. Von zwei gleichaltrigen Neurulae wird die rechte Augenanlage des Donors herauspräpariert und an die Stelle der entfernten linken Augenanlage des Akzeptors eingesetzt. — Die *zweite Szene* zeigt die Schnappbewegungen, die die entwickelte Larve nach dargebotenen Objekten ausführt. Es ist zu sehen, dass am operierten Auge die antero-posteriore Achse des Gesichtsfeldes vertauscht ist, das Tier greift einen von vorn gebotenen Beutegegenstand nach der Seite, einen von der Seite gebotenen nach vorne an. — Die *dritte Szene* zeigt das Verhalten eines an einem Auge transplantierten Tieres in einer optokinetischen Trommel. Anstatt mit dem Kopf die Drehrichtung der Trommel zu verfolgen, geht das Tier je nach der Drehrichtung entweder gradlinig nach vorn oder hinten. — Die *vierte Szene* zeigt das Verhalten eines Tieres, dessen Augen beiderseitig mit umgekehrter antero-posteriorer Achse transplantiert wurden. Es wendet sich stets gegen die Drehrichtung der Trommel. — Bei Stillstand der Trommel entwickelt sich eine konstante pendelnde Zwangsbewegung des Kopfes in der horizontalen Ebene.

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója

Műszaki felelős: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett: 1956. I. 16. Terjedelem: 5,50 (A/5) ív

Akadémiai Nyomda, Gerlóczy u. 2. — 38573/56 — Felelős vezető: Puskás Ferenc

INDEX A U T O R U M

A

<i>Ács, Gy.</i> vide <i>Straub, F. B.</i>	9
<i>Altman, K.</i> vide <i>Gerbner, M.</i>	47
<i>Ángyán, A.</i>	48

B

<i>Backhausz, R.</i> vide <i>Nowotny, A.</i>	15
<i>Bacsó, I.</i> vide <i>Pórszász, J.</i>	54
<i>Baló, J.</i> vide <i>Banga, I.</i>	7
<i>Banga, I., Baló, J., Szabó, D.</i>	7
<i>Bárány, M., Spiró, J., Kőteles, Gy., Nagy E.</i>	5
<i>Bata, G., Endrőczy, E., Lissák, K.</i>	49
<i>Baumann, M.</i> vide <i>Gerő, S.</i>	29
<i>Biró, J., Büki, B., Kovách, A. G. B.</i> ...	46
<i>Boldizsár, H.</i> vide <i>Kemény, A.</i>	32
<i>Bonta, I., Herr, F.</i>	51
<i>Boros, É., Szamosi, A.</i>	50
<i>Bozsik, G.</i> vide <i>Grastyán, E.</i>	22
<i>Büki, B.</i> vide <i>Biró, J.</i>	46

C

<i>Csalay, L.</i> vide <i>Sós, J.</i>	40
<i>Cseke, I.</i> vide <i>Szakács, F.</i>	49
<i>Csernyánszky, H.</i> vide <i>Szilágyi, T.</i>	35
<i>Csillik, B.</i> vide <i>Sáway, Gy.</i>	16
<i>Csordás, J., Fülöp, T., Fülöp, É., Schneider, J.</i>	35

D

<i>Dénes, G., Kramer, M., Ullmann, Á., Polgár, L.</i>	8
<i>Dézsi, Z.</i> vide <i>Obál, F.</i>	42
<i>Domonkos, J., Huszák, I.</i>	10

E

<i>Endrőczy, E.</i> vide <i>Bata, G.</i>	49
— vide <i>Szakács, F.</i>	49

F

<i>Fehér, I.</i> vide <i>Sós, J.</i>	40
<i>Fehér, O.</i>	25
<i>Fekete, Gy., Gyermek, L., Lázár, I.</i> ...	60
<i>Flerkó, B.</i>	17
<i>Flesch, K.</i> vide <i>Tardos, L.</i>	55
<i>Fonyódi, S.</i> vide <i>Hársing, L.</i>	31
<i>Forbáth, M., Hetényi, G. Jr.</i>	20
— vide <i>Hetényi, G. Jr.</i>	18
<i>Földes, I., Komlós, E.</i>	61
<i>Fülöp, É.</i> vide <i>Csordás, J.</i>	35
<i>Fülöp, T.</i> vide <i>Csordás, J.</i>	35

G

<i>Gábor, Gy.</i> vide <i>Stark, E.</i>	39
<i>Gács, J.</i> vide <i>Gerő, S.</i>	29
<i>Galambos, G.</i> vide <i>Kelentei, B.</i>	57
<i>Garamvölgyi, N.</i>	4
<i>Garzó, T.</i> vide <i>Straub, F. B.</i>	9
<i>Gáspár, Zs.</i> vide <i>Kemény, A.</i>	32
<i>Gerbner, M., Altman, K., Kovács, M. B.</i> ...	47
<i>Gergely, J., Gláz, E.</i>	27
<i>Gerő, S., Jakab, M., Baumann, M., Rohny, Zs., Gács, J.</i>	29
<i>Gláz, E.</i> vide <i>Gergely, J.</i>	27
<i>Gömöri, P.</i>	1
<i>Grastyán, E., Molnár, L., Bozsik, G.</i> ...	22
— vide <i>Rüdiger, W.</i>	46
<i>Gyermek, L.</i> vide <i>Fekete, Gy.</i>	60
<i>György, L., Zsigmond, E., Pórszász, J.</i> ...	52

H

<i>Halmai, Z.</i> vide <i>Takács, I.</i>	56
— vide <i>Százados, I.</i>	58
<i>Halmágyi, D., Kovács, B., Neumann, P., Kenéz, I.</i>	42
<i>Harmos, Gy.</i> vide <i>Sós, J.</i>	40
<i>Hársing, L., Kővér, Gy., László, K., Vég-helyi, P., Fonyódi, S.</i>	31
<i>Herr, F.</i> vide <i>Bonta, I.</i>	51
<i>Hetényi, E.</i> vide <i>Szücs, E.</i>	24
<i>Hetényi, G. Jr. Forbáth, M.</i>	18
— vide <i>Forbáth, M.</i>	20
<i>Horváth, G., Kovácsovics, T., Potondy, A.</i> ...	41
<i>Huszák, I.</i> vide <i>Domonkos, J.</i>	10

I

<i>Irányi, M., Kovách, A. G. B., Róheim, P.</i> ...	30
<i>Issekutz, B. Jr.</i> vide <i>Martonosi, A.</i>	21

J

<i>Jakab, M.</i> vide <i>Gerő, S.</i>	29
---	----

K

<i>Kali, I.</i> vide <i>Obál, F.</i>	42
<i>Kardoss, J.</i> vide <i>Székely, Gy.</i>	63
<i>Kelentei, B., Galambos, G.</i>	57
— vide <i>Százados, J.</i>	58
— vide <i>Takács, I.</i>	56
<i>Kemény, A., Boldizsár, H., Kutas, F., Gáspár, Zs., Pethes, Gy., Stützel, M., Tóth, B. L.</i>	32
<i>Kemény, T.</i> vide <i>Sós, J.</i>	40
<i>Kenéz, I.</i> vide <i>Halmágyi, D.</i>	42

<i>Kiliány, Á.</i> vide <i>Nemessuri, M.</i>	62	<i>Rosdy, B.</i> vide <i>Prékopa, A.</i>	14
<i>Kiss, E.</i> vide <i>Szentiványi, M.</i>	26	<i>Rüdiger, W., Grastyán, E., Madarász, I.</i>	46
<i>Kocsár, L.</i> vide <i>Szilágyi, T.</i>	35	S	
<i>Komlós, E.</i> vide <i>Földes, I.</i>	61	<i>Sávay, Gy., Csillik, B.</i>	16
<i>Kovách, A. G. B.</i> vide <i>Biró, J.</i>	46	<i>Schneider, J.</i> vide <i>Csordás, J.</i>	35
— vide <i>Irányi, M.</i>	30	<i>Solti, F.</i> vide <i>Stark, E.</i>	39
<i>Kovács, B.</i> vide <i>Halmágyi, D.</i>	42	<i>Sós, J., Csalay, L., Fehér, I., Harmos, Gy.,</i>	
— <i>Kovács-Juhász, É.</i>	59	<i>Kemény, T., Perényi, L., Weisz, P.</i> . . .	40
<i>Kovács, M. B.</i> vide <i>Gerbner, M.</i>	47	<i>Spiró, J.</i> vide <i>Bárány, M.</i>	5
<i>Kovács, T.</i> vide <i>Kövér, A.</i>	6	<i>Stark, E., Solti, F., Gábor, Gy.</i>	39
<i>Kovács-Juhász, É.</i> vide <i>Kovács, B.</i>	59	<i>Stephaneck, O.,</i> vide <i>Straub, F. B.</i>	9
<i>Kovácsovicz, T.</i> vide <i>Horváth, G.</i>	41	<i>Straub, F. B., Ács, Gy., Garzó, T., Molnár,</i>	
<i>Kováts, J.</i>	36	<i>J., Stephaneck, O.</i>	9
<i>König, T.</i> vide <i>Kövér, A.</i>	6	— vide <i>Ullmann, Á.</i>	8
<i>Köteles, Gy.</i> vide <i>Bárány, M.</i>	5	<i>Stützel, M.</i> vide <i>Kemény, Á.</i>	32
<i>Kövér, A., Kovács, T., König, T.</i>	6	Sz	
<i>Kövér, Gy.</i> vide <i>Hársing, L.</i>	31	<i>Szabó, D.</i> vide <i>Banga, I.</i>	7
<i>Kramer, M.</i> vide <i>Dénes, G.</i>	8	<i>Szabó, É. P.</i> vide <i>Martonosi, A.</i>	21
<i>Kutas, F.</i> vide <i>Kemény, A.</i>	32	<i>Szakács, F. Endrőczy, E., Cseke, I.</i>	49
L		<i>Szamosi, A.</i> vide <i>Boros, É.</i>	50
<i>László, K.</i> vide <i>Hársing, L.</i>	31	<i>Százados, I., Kelentei, B., Vályi-Nagy, T.,</i>	
<i>Lázár, J.</i> vide <i>Fekete, Gy.</i>	60	<i>Takács, I., Halmay, Z.</i>	58
<i>Lissák, K.</i> vide <i>Bata, G.</i>	49	<i>Szegvári, Gy.</i>	33
— vide <i>Tigyi, A.</i>	24	<i>Székely, Gy., Kardoss, J.</i>	63
M		<i>Székely, M.</i>	12
<i>Madarász, I.</i> vide <i>Rüdiger, W.</i>	46	<i>Szentiványi, M., Kiss, E.</i>	26
<i>Magyar, I.</i> vide <i>Vágó, E.</i>	37	<i>Szilágyi, T., Kocsár, L., Csernyánszky, H.</i>	35
<i>Martonosi, A., Szabó, É. P., Issekutz, B. Jr.</i>	21	<i>Szőőr, Á.</i> vide <i>Prékopa, A.</i>	14
<i>Molnár, J.</i> vide <i>Straub, F. B.</i>	9	<i>Szücs, E., Hetényi, E., Went, I.</i>	24
<i>Molnár, L.</i> vide <i>Grastyán, E.</i>	22	T	
N		<i>Takács, I., Vályi-Nagy, T., Kelentei, B.,</i>	
<i>Nádor, K.</i> vide <i>Pórszász, J.</i>	54	<i>Halmay, Z.</i>	56
<i>Nagy, E.</i> vide <i>Bárány, M.</i>	5	— vide <i>Százados, I.</i>	58
<i>Nagy, L.</i>	34	<i>Tankó, B.</i> vide <i>Prékopa, A.</i>	14
<i>Nemessuri, M., Kiliány, Á.</i>	62	<i>Tanos, B.</i>	14
<i>Neumann, P.</i> vide <i>Halmágyi, D.</i>	42	<i>Tardos, L., Novotny, Á., Flesch, K.</i>	55
<i>Niedetzky, A.</i>	3	<i>Thuránszky, K.</i>	44
<i>Novotny, Á.</i> vide <i>Tardos, L.</i>	55	<i>Tigyi, A., Lissák, K.</i>	24
<i>Novotny, A., Backhausz, R.</i>	15	<i>Tóth, B. L.</i> vide <i>Kemény, Á.</i>	32
O		U	
<i>Obál, F., Dézsi, Z., Kali, I., Obál, M.</i> . . .	42	<i>Ullmann, Á., Straub, F. B.</i>	8
<i>Obál, M.</i> vide <i>Obál, F.</i>	42	— vide <i>Dénes, G.</i>	8
P		V	
<i>Perényi, L.</i> vide <i>Sós, J.</i>	40	<i>Vágó, E., Magyar, I.</i>	37
<i>Pethes, Gy.</i> vide <i>Kemény, A.</i>	32	<i>Vályi-Nagy, T.</i> vide <i>Százados, I.</i>	58
<i>Polgár, L.</i> vide <i>Dénes, G.</i>	8	— vide <i>Takács, I.</i>	56
<i>Pórszász, J., Bacsó, I., Nádor, K.</i>	54	<i>Véghelyi, P.</i> vide <i>Hársing, L.</i>	31
— vide <i>György, L.</i>	52	W	
<i>Potondi, A.</i> vide <i>Horváth, G.</i>	41	<i>Weisz, P.</i> vide <i>Sós, J.</i>	40
<i>Prékopa, A., Rosdy, B., Szőőr, Á., Tankó,</i>		<i>Went, I.</i> vide <i>Szücs, E.</i>	24
<i>B.</i>	14	<i>Wollemann, M.</i>	13
R		Zs	
<i>Róheim, P.</i> vide <i>Irányi, M.</i>	30	<i>Zsigmond, E.</i> vide <i>György</i>	52
<i>Rohny, Zs.</i> vide <i>Gerős, S.</i>	29		



