

# ACTA PHYSIOLOGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM  
HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

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

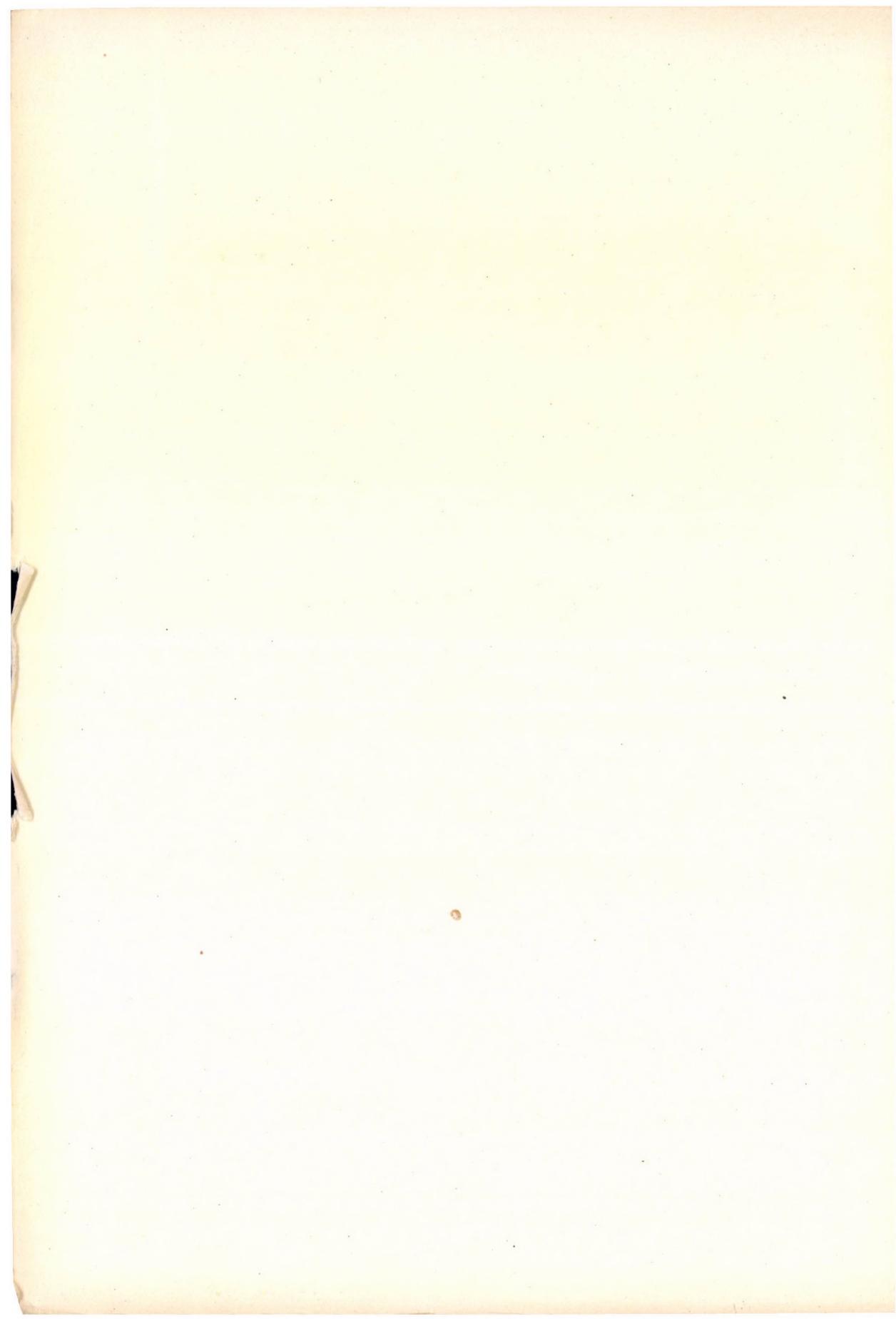
REDIGIT

F. B. STRAUB

SUPPLEMENTUM  
TOMUS XI



1957



**XXII. KONGRESS**  
der  
**UNGARISCHEN PHYSIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT**  
Debrecen 4.—7. Juli 1956



## 25 JAHRE UNGARISCHE PHYSIOLOGISCHE GESELLSCHAFT

Der XXII. Kongress der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft fand vom 4.—7. Juli 1956 in Debrecen statt. Da die Gesellschaft in diesem Jahr auf ihr 25jähriges Bestehen zurückblickt, gestaltete sich der Kongress nicht nur für die ungarischen Physiologen, sondern für die gesamte ungarische experimentelle Medizin zu einer erhebenden Jubiläumsfeier.

Die im August 1929 am XIII. Internationalen Physiologenkongress in Boston teilnehmenden Ungarn, GÉZA FARKAS, GÉZA MANSFELD, ALBERT SZENT-GYÖRGYI, FRIGYES VERZÁR und ISTVÁN WENT, hatten beschlossen und schriftlich festgelegt, dass sie eine ungarische physiologische Gesellschaft gründen werden. Die Gründungs-Sitzung fand am 10.—11. April 1931 im Biologischen Institut von Tihany statt. Auf der ersten Versammlung legte man Ziele, Aufgabenkreis und organisatorischen Aufbau der Gesellschaft fest, welche die Ideen des echten Patriotismus, der Demokratie und fortschrittlichen Entwicklung der reinen Wissenschaft auch in den kritischsten Jahren des ungarischen wissenschaftlichen Lebens vertrat.

In dem auf den ersten Weltkrieg folgenden Jahrzehnt wurde an den vier Universitäten Ungarns trotz der für die wissenschaftliche Forschungsarbeit sehr schweren Bedingungen eine ganze Reihe begabter junger Forscher herangebildet. Die jungen Leute, die von den gegenrevolutionären Tendenzen oder vom Elend nicht zum Verlassen ihrer Heimat gezwungen wurden, arbeiteten — meist als unbezahlte »Praktikanten« — an den verschiedenen Universitätsinstituten unter Entbehrungen, opfervollen Anstrengungen und Schwierigkeiten, die uns heute beinahe unvorstellbar erscheinen. So ergab sich die Notwendigkeit, dass die sich mit experimenteller Medizin befassenden Biologen, Physiologen, Biochemiker, Pharmakologen, Pathophysiologen und nicht zuletzt die experimentell tätigen Kliniker nach Beendigung des Lehrjahres auf den Sitzungen der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft zusammenkamen, um über die Forschungsergebnisse eines Jahres zu referieren und ihre Methoden zu demonstrieren. Die Ungarische Physiologische Gesellschaft veranstaltete ihre Kongresse jedes Jahr an einer anderen Universität, um ihren Mitgliedern Gelegenheit zu geben, die Arbeitsplätze, Arbeitsmöglichkeiten und Methoden der anderen

Forscher möglichst gründlich kennenzulernen. Es war kein Mitgliedsbeitrag nur Teilnahmegebühren zur Deckung der Verpflegungskosten, die aber so festgesetzt waren, dass unbezahlten jungen Forschern die Teilnahme zu ermässigten Preisen oder umsonst ermöglicht werden konnte. Der Vorsitzende wurde für ein Jahr, der Sekretär und Protokollführer für fünf Jahre gewählt. Die Eröffnungssitzungen, die in feierlicher Form abgehalten wurden, waren öffentlich; die wissenschaftlichen Sitzungen dagegen geschlossene Versammlungen, an denen nur die Mitglieder oder von Mitgliedern eingeführte Gastvortragende teilnehmen konnten. Die Aufnahme neuer Mitglieder erforderte die Empfehlung von zehn Mitgliedern und geschah auf Grund der experimentell-wissenschaftlichen Tätigkeit durch Mehrheitsbeschluss. Obwohl also keinerlei besondere Administration, Kasse, Stempel, Amtsräume usw., ja nicht einmal vom Innenministerium genehmigte Statuten vorhanden waren, bildete die Ungarische Physiologische Gesellschaft dennoch eine feste Basis, die eine zusammenhaltende Kraft repräsentierte und alle gleichgesinnten Forscher, welche den Dienst an der Wissenschaft, am Fortschritt und der Humanität als ihre Lebensaufgabe betrachteten, zu einer familiären Gemeinschaft vereinte.

Durch die Gründung der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft gelang die medizinisch-experimentelle Forschung Ungarns, grösseren und reicheren Ländern vorangehend, auf das Niveau des internationalen wissenschaftlichen Lebens. Dieser Tatsache kam von verschiedenen Gesichtspunkten sehr grosse Bedeutung zu. In erster Linie wurden fast alle Forschungsarbeiten, bevor sie in ausländischen Fachzeitschriften zur Veröffentlichung gelangten, zunächst vor einem aus ungarischen Fachleuten bestehenden kritischen Forum diskutiert. Weiters ergab die Besprechung der Probleme mit den Vertretern der Grenzfelder stets neue Gesichtspunkte und produktive Möglichkeiten zur weiteren Untersuchung der Frage oder zur Korrektur eventueller Mängel und Fehler. Es deutet auf die frühzeitige Erkennung des Prinzips der Einheit von Theorie und Praxis, des Aufeinanderangewiesenseins der experimentellen und klinischen Wissenschaften hin, dass neben ALEXANDER KORÁNYI die hervorragendsten experimentell arbeitenden ungarischen Kliniker unter den Gründungsmitgliedern anzutreffen waren. Aber vielleicht noch wichtiger als dies war im Leben der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft die Erziehung der jungen Forscher. An den wissenschaftlichen Sitzungen durften — als Gastvortragende — auch ganz junge, noch studierende Forscher teilnehmen, die von den Älteren stets mit grosser Liebe und Verständnis zum wissenschaftlichen Denken und zu genauer experimenteller Arbeit erzogen wurden. Sie konnten auch an den Diskussionen teilnehmen, die stets frei, wohlmeinend, wenn auch vielfach sehr scharf waren, aber doch keine nachteiligen Folgen, sondern höchstens den Vorteil hatten, dass amtliche und »gemachte« wissenschaftliche Autoritäten von den Sitzungen der Gesellschaft allmählich wegblieben. Die Jungen sahen, dass die Lehren der Wissenschaft nicht unwiderlegbar sind und die wissenschaftlichen Wahr-

heiten nur durch freie Kritik gefördert werden können; sie erkannten aber auch, dass die Wege der Wissenschaft häufig gewunden verlaufen. Dies nahm ihnen aber nicht die Lust, diese Wege zu gehen, sondern stärkte eher ihr Selbstvertrauen und gab ihnen Kraft. Der tapfere fortschrittliche Geist und das Beispiel der Älteren waren die Kräfte, welche die Jungen befähigten, den entsagungsvollen und dennoch die schönsten, edelsten Freuden des Lebens bietenden Weg des Forschers mit ungebrochenem Glauben und Begeisterung zu gehen. Auf den Sitzungen der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft lernte unsere Jugend die kritische Wertung wissenschaftlicher Arbeiten zu schätzen. Das Erlebnis der Sitzungen bedeutete stets eine mächtige Antriebskraft und verlieh ihnen Mut und Stärke für die mühselige Arbeit des folgenden Jahres. Die interessantesten wissenschaftlichen Erlebnisse, Debatten und Anekdoten wurden von Generation zu Generation weitergegeben, und als erste wirkliche Anerkennung einer erfolgreichen wissenschaftlichen Laufbahn galt die Aufnahme in die Reihen der Mitglieder der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft. Viele, die heute leitende Stellungen einnehmen und in der ungarischen Wissenschaft eine führende Rolle spielen, hielten ihren ersten Vortrag einst auf einem Kongress unserer Gesellschaft; von den Älteren aber haben uns manche, die uns auch heute noch als Vorbild dienen, bereits verlassen.

Die auf den Kongressen der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft gehaltenen Vorträge wurden bis 1943 auszugsweise in den »Berichten über die gesamte Physiologie« veröffentlicht, seit 1948 erscheinen diese in den *Acta Physiologica Hungarica*. Generalsekretär der Gesellschaft war bis 1948 ALBERT SZENT-GYÖRGYI, von da an KÁLMÁN LISSÁK. Vorsitzende der Gesellschaft waren 1931 (Tihany) FRIGYES VERZÁR, 1932 (Pécs) GÉZA MANSFELD, 1933 (Szeged) BÉLA ISSEKUTZ SEN., 1934 (Budapest) ZOLTÁN VÁMOSSY, 1935 (Debrecen) ISTVÁN WENT, 1936 (Tihany) GÉZA ENTZ, 1937 (Szeged) ALBERT SZENT-GYÖRGYI, 1938 (Budapest) ALADÁR BEZNÁK, 1939 (Keszthely) JÓZSEF GELEI, 1940 (Budapest) SÁNDOR BELÁK, 1941 (Debrecen) ENDRE JENEY, 1942 (Kolozsvar) GYULA MÉHES, 1943 (Szeged) MIKLÓS JANCsó, 1948 (Pécs) KÁLMÁN LISSÁK, 1949 (Budapest) ISTVÁN RUSZNYÁK, 1950 (Szeged) BÉLA ISSEKUTZ JR., 1951 (Debrecen) LÓRÁND KESZTYÜS, 1952 (Budapest) PÉTER BÁLINT, 1953 (Pécs) SZILÁRD DONHOFFER, 1954 (Budapest) BRUNÓ F. STRAUB, 1955 (Szeged) GÉZA HETÉNYI SEN., 1956 (Debrecen) TIBOR VÁLYI-NAGY.

Nach der Befreiung Ungarns, der Beseitigung der Kriegsschäden, und auf Grund der politischen und gesellschaftlichen Entwicklung waren manche der Ansicht, dass die Ungarische Physiologische Gesellschaft veraltet sei. Die Wiedergeburt unseres wissenschaftlichen Lebens, die Unterstützung der Partei und Regierung und der neugebildeten Ungarischen Akademie der Wissenschaften sicherten jedoch auch der experimentellen Forschung Möglichkeiten, welche die Ungarische Physiologische Gesellschaft vor noch grössere und schönere Aufgabe stellten. Im Sinne ihrer fortschrittlichen Traditionen, jedoch erweitert

durch den neuen Gehalt, den der Aufbau des Sozialismus bedeutete, war sie bestrebt, an der Verwirklichung der hygienischen, kulturellen und volkswirtschaftlichen Aufgaben der Ungarischen Volksrepublik teilzunehmen. Diese Möglichkeit wurde noch verstärkt, als die Gesellschaft im Jahre 1951 der Biologisch-Medizinischen Abteilung der Ungarischen Akademie der Wissenschaften unmittelbar unterstellt wurde und infolgedessen unsere Kongresse die Ergebnisse der planmässig geleiteten und unterstützten Forschungsarbeit widerspiegeln.

Die Personal- und sachlichen Ausgaben für die Forschungsarbeit der Universitätsinstitute haben sich ungeheuer vermehrt, und auch die Ungarische Physiologische Gesellschaft ist durch viele neue junge Kräfte bereichert worden. Die Forschungsergebnisse erscheinen nicht mehr verstreut in verschiedenen Fachzeitschriften, sondern in den fremdsprachlichen Acta der Akademie. Mit Freude und Genugtuung dürfen wir feststellen, dass unsere Acta dem neu erstandenen wissenschaftlichen Leben Ungarns viele Freunde und Wertschätzung verschafften. Der Vertiefung der wissenschaftlichen Beziehungen zwischen friedliebenden Nationen dienten die Budapester Kongresse in den Jahren 1952 und 1954, an denen neben Vertretern der Sowjetunion und der Volksdemokratien auch Gelehrte aus westlichen Staaten teilnahmen. Der Austausch der gegenseitigen Forschungsergebnisse, die Bildung warmer freundschaftlicher und wissenschaftlicher Beziehungen haben ohne Zweifel dazu beigetragen, die Ideen, welche vor 25 Jahren die Ungarische Physiologische Gesellschaft ins Leben riefen und sie viele Jahre hindurch zusammenhielten, der Verwirklichung näherzubringen.

KÁLMÁN LISSÁK

Generalsekretär der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft

J. TIGYI

BIOPHYSIKALISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Kalium- und Phosphor-Isotopenaustausch in tätigen Muskeln

Der Ionenaustausch während der Muskeltätigkeit wurde in  $K^{42}$ - sowie  $P^{32}$ -enthaltender Ringer-Lösung an Froschsartorius-Präparaten nach stundenlanger Tätigkeit bei Zimmertemperatur untersucht. Einerseits verglichen wir den ruhenden Muskel mit seinem direkt bzw. indirekt gereizten Gegenstück, andererseits den indirekt gereizten Muskel mit dem direkt gereizten. Bei den letzteren Versuchen reizten wir beide Parallelmuskeln stets im gleichen Stromkreis und achteten sorgfältig darauf, dass beide die gleiche Anzahl von Reizen erhalten sollen.

Die Aufarbeitung der Muskeln erfolgte nach der in unserem Institut ausgearbeiteten Methode, und die Schlüsse wurden letzten Endes mit Hilfe der spezifischen Aktivitätswerte der Parallele gezogen.

### Ergebnisse

#### 1. K-Austausch :

a) Im Vergleich zum ruhenden verliert der indirekt gereizte Muskel keine wesentliche Kaliummenge, und auch die Differenz der spezifischen Aktivität des K liegt innerhalb der Fehlergrenze von einigen Prozenten.

b) Der direkt gereizte Muskel verliert (in Übereinstimmung mit den früheren Versuchsergebnissen unseres Instituts und den Literaturangaben) eine beträchtliche Kaliummenge, und gleichzeitig *nimmt die spezifische Aktivität des  $K^{42}$  im Vergleich zu der des indirekt gereizten Parallelmuskels um etwa 30% zu.*

#### 2. P-Austausch :

a) Beim Vergleich der indirekt und direkt gereizten Parallelmuskeln gelangten wir zu ähnlichen Resultaten wie bei K ; der direkt gereizte Muskel weist im Vergleich zum indirekt gereizten neben P-Verlust (10—30%ige) eine Zunahme der spezifischen Aktivität des  $P^{32}$  auf.

b) Verglichen mit dem indirekt gereizten Muskel ist die spezifische Aktivität — bei unwesentlicher Veränderung des P-Gehalts — im *ruhenden Muskel* um 20—100% *grösser*.

Diesen Ergebnissen messen wir in der Erforschung der Grundphenomäne der Erregung bzw. der Kontraktionsrolle des ATP eine gewisse Bedeutung bei.

## Untersuchungen des $K^{42}$ -, $Na^{24}$ - und $P^{32}$ -Ionenaustauschs in tätigen Nerven

Auf Grund anderer in unserem Institut ausgeführter Versuche wurde die Frage aufgeworfen, ob im Ionenaustausch des Nerven neben dem Impuls nicht auch die Wirkung des Reizstromes eine Rolle spielt. Um die Frage zu klären, wurden an Ischiadicus-Gastrocnemius Präparaten vom Frosch, in radioaktives Na-, K- und P-Isotope enthaltender Ringer-Lösung, Versuche ausgeführt.

Das eine Präparat reizten wir mit Elektroden, die zum Rückgratstumpf, etwa 2 mm voneinander entfernt angebracht wurden; ein etwa 3 cm distalwärts von den Elektroden befindliches Nervenstückchen wurde aufgearbeitet (»indirekt«).

Das Parallelpräparat reizten wir mit Elektroden, die voneinander etwa 3 cm entfernt waren und arbeiteten das zwischen den beiden Elektroden befindliche Nervenstückchen auf (»direkt«).

Die Versuche wurden mit den in unserem Institut üblichen radioaktiven und mikroanalytischen Verfahren vorgenommen. Bei der Aufarbeitung der Nervenstücke wandten wir die Methode der trockenen Verbrennung an.

Laut unseren Ergebnissen ist die spezifische Aktivität bei »direkter« Reizung grösser als bei »indirekter«. Hieraus folgerten wir, dass der Ionenaustausch bei »direkter« Reizung grösser sei. Dies führen wir auf die schädigende Wirkung des bei »direkter« Reizung durch den Nerven fliessenden Stroms zurück.

Es ergibt sich die Frage, ob bei den Ergebnissen der in den letzten Jahren erschienenen einschlägigen Mitteilungen nicht dieser Wirkung des direkt applizierten Stromes eine Rolle zugeschrieben werden kann.

## Elektrische Reizung von isolierten nativen Fibrillen

Die Muskelfaser ist ein Gebilde von sehr kompliziertem Aufbau, deswegen ist sie nicht als kleinste funktionelle Einheit des Muskels zu betrachten; doch kann auch die Fibrille nicht als Einheit anerkannt werden, solange es uns nicht gelang, isolierte Fibrillen zur physiologischen Kontraktion zu bringen.

a) Zu diesem Zweck führten wir Versuche an nativen, mit Mikromanipulator isolierten Fibrillen durch, denen wir im entsprechenden Ionenmilieu ATP in der Grössenordnung von  $10^{-3}$  M hinzugaben. Der grösste Teil der Fibrillen kontrahierte.

b) Die elektrische Reizung halten wir für physiologischer, deshalb führten wir auch derartige Versuche durch. Hierzu stellten wir die erforderlichen Mikroelektroden aus dünnem Wolframdraht her; die entsprechende Festigkeit der Elektroden wurde dadurch gesichert, dass sie beinahe bis zur Spitze durch eine Glaskapillare gezogen waren. Die Elektroden wurden unter Mikroskop, mit einem weissglühenden Platinfaden in Berührung gebracht und bis zu einem Durchmesser von etwa  $1 \mu$  zugespitzt. Unter Anwendung verschiedener Stromarten gelang es uns, isolierte Muskelfibrillen durch elektrische Reizung zur reversiblen Kontraktion zu bringen.

c) Jene Frage untersuchend, wie sich die elektrisch kontrahierte Fibrille gegen ATP-Wirkung verhält und umgekehrt, fanden wir, dass sich die durch elektrischen Strom zur Kontraktion gebrachten Fibrillen durch Wirkung von ATP weiter verkürzen können; die durch ATP kontrahierten Fibrillen waren jedoch elektrisch nicht reizbar.

E. ERNST

BIOPHYSIKALISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Über den heutigen Stand des Erregungsproblems

Die Reizbarkeit ist ein biologisches Grundphänomen, das Wesen der Erregung ein grundlegendes Problem.

A. I. Die OSTWALD—BERNSTEINSche Membran-Konzeption hat folgende wesentliche Charakteristika: 1. Die Membran ist polarisiert; 2. die geschädigte Stelle ist im Vergleich zur ungeschädigten negativ; 3. auch die erregte Stelle ist im Vergleich zur ruhenden negativ; doch kann die Pot. Diff. zwischen ihr und der geschädigten Stelle nur bis 0 sinken; 4. zwischen zwei ungeschädigten Stellen besteht keine Pot. Diff.

II. *Einige innere Widersprüche dieser Theorie*: 1. Die Semipermeabilität der biologischen Membran ist nicht als eine unveränderliche Eigenschaft zu betrachten. 2. Neben dem Werte von  $\frac{K_i}{K_a}$  berücksichtigt sie nicht das Verhältnis  $\frac{Na_a}{Na_b}$  und die MICHAELISSche selektive Permeabilität. 3. Die durch direkten elektrischen Reiz hervorgerufenen Veränderungen werden als physiologische Erregungserscheinungen gedeutet.

III. *Eigene Versuche*: 1. Im Sinne von  $V = ir = \frac{i}{z}$  betrachteten wir die Veränderung  $Q = it$  der Ladung: die Ionisierung des gebundenen K in der Erregung (Volumverminderung des Muskels); 2. Es wurde der K—Na-Austausch im tätigen Muskel, ferner 3. die Permeabilitätssteigerung infolge der schädigenden Wirkung des direkt applizierten elektrischen Stroms nachgewiesen. 4. Unsere

Feststellungen (in Punkt 2 und 3) wurden von MOND und NETTER, bezüglich Punkt 2 von vielen (z. B. FENN und Mitarbeitern) und in bezug auf Punkt 3 von WINTERSTEIN und Mitarbeitern (hoher  $O_2$ -Verbrauch des Nerven an der Einwirkungsstelle des elektrischen Stroms) bestätigt.

B. I. 1. Die von uns betonte direkte Stromwirkung blieb in der Literatur ziemlich unberücksichtigt, ebenso wie die Angabe SCHAEFERS, der bereits 1936 mitteilte, der Aktionsstrom sei in gewissen Fällen grösser als der Demarkationsstrom. Als jedoch später durch COLE und CURTIS bzw. HODGKIN und HUXLEY dasselbe mitgeteilt wurde, begann sich die HODGKIN—KATZsche neue Membrantheorie zu verbreiten, deren wesentlichere Thesen sind:

- a) Das »Ruhe«-Potential ergibt sich aus dem Verhältnis  $\frac{K_i^+}{K_a^+}$  ;  
 b) die aktive Membran wird für das  $Na^+$  permeabler als für das  $K^+$  ;  
 im Aktionspotential spielt das Verhältnis  $\frac{Na_a^+}{Na_i^+}$  die Hauptrolle.

2. Beweise: a) Das »Ruhe«-Potential wird durch  $K_a^+$  verändert, durch  $Na_a^+$  jedoch nicht; b) das Aktionspotential wird durch  $Na_a^+$  verändert, aber nicht durch  $K_a^+$ ; c) mittels  $K^{42}$  und  $Na^{24}$  lässt sich in der Erregung ein gesteigerter K—Na-Austausch nachweisen (KEYNES).

II. *Einige Mängel der Theorie*: 1. Sie berücksichtigt nicht die Differenz zwischen der direkten Stromwirkung und der physiologischen Erregung. 2. Laut der Theorie ist die Depolarisation, die Permeabilitätssteigerung eine primäre Erscheinung der Erregung, während nach dem Versuch von COLE und CURTIS der Aktionsstrom vor Impedanzabnahme auftritt. 3. Wird eine Na-Komplexverbindung vorausgesetzt, wie lässt sich dann a) der Aktionsstrom durch die  $Na^+$ -Konzentrationsdifferenz deuten, b) der Gegensatz zwischen der Annahme eines Na-Komplexes und der Zunahme von  $P_{Na}$  auf das 500fache erklären? Bei OSTERHOUT werden logischerweise K-Komplex und  $K^+$ -Beweglichkeitsverminderung vorausgesetzt. 4. Nach früheren Versuchen GASSERS und den Versuchen von HODGKIN—KATZ beträgt für die Zeitdauer des Aktionsstroms  $Q_{10} = 2—3$ ; wie lässt sich dies mit der Ionenbeweglichkeit erklären? 5. Die Theorie berücksichtigt nicht genügend die Mikro- bzw. Submikrostruktur des Muskels und des Nerven; die Frage ist: an welches konkretes Gebilde denkt man, wenn es sich um die verschiedenen Polarisationszustände »der« Membran handelt?

III. *Eigene Versuche*: 1. Nachfolgender Vortrag von J. TIGYI: in den direkt gereizten Sartorien ist im Vergleich zu den indirekt gereizten die Menge des K geringer, aber die spezifische Aktivität von  $K^{42}$  grösser. 2. Vortrag von A. NIEDETZKY: eine ähnliche Differenz der spezifischen Aktivität ist zu finden, wenn man die zwischen den Reizelektroden befindlichen Nervenstücke mit solchen von den Reizelektroden Entfernteren vergleicht. 3. Die Membran der Muskelfaser soll der Träger der Muskelnerregung sein; bisher ist es

tatsächlich noch niemandem gelungen, eine einzelne Fibrille elektrisch zu reizen; N. M. GARAMVÖLGYI teilt derartige erfolgreiche Versuche mit.

C. *Die erneuerte Theorie bedeutet keinen Fortschritt, sie bleibt in der Elektrolyt-Betrachtung stecken; man muss zur Elektronentheorie übergehen.*

I. *Durch die Kenntnis der Halbleiter eröffnet sich ein neuer Weg:* 1. Die bei Berührung zweier Halbleiter auftretende Sperrschicht kann gleichrichten: biologische Gleichrichtung. 2. Die Tätigkeit des Halbleiters erfordert Vorspannung: Schwellenreiz. 3. Der Widerstand des Halbleiters (im Gegensatz zu dem des Metalls) sinkt bei Temperaturerhöhung: ähnlich verhält es sich mit der Temperaturabhängigkeit der Reizleistung in der Biologie. 4. Auf beiden Gebieten riesige Strukturempfindlichkeit.

II. *Biologische Anwendung:* 1. Wenn die Erregung in einem Elektronenvorgang besteht, lässt sich dieser z. B. mittels des HALL-Effektes untersuchen; Theorie der Erregungsleitung: das frei gewordene Elektron ionisiert usw. 2. In der Sperrschicht entwickelt sich eine dem jeweiligen Zustand entsprechende elektrische Doppelschicht: diese »Membran«-Konzeption ist elastischer als die frühere. 3. Von der »Verunreinigungs«-Theorie des Halbleiters ausgehend, kann die chemische und elektrische Theorie der Impulsübertragung in Synthese gebracht werden. 4. Untersuchung des Muskel—Nerven-Thermostroms. 5. Biologie der Spurenelemente als »Verunreinigung« des Halbleiters (z. B. Cu).

Die neue Membrantheorie im Rahmen der Elektrolyt-Betrachtung bedeutet zwar einen Fortschritt, aber keinen neuen, breiten Weg zu grösseren Höhen, den wir ebenso benötigen wie neue grosse Perspektiven.

N. JANCsó

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## Pharmakologische Analyse der Funktion und Rezeptorstruktur der Schmerznervenendigungen

Die Wirkung auf die sensiblen Nervenendigungen wurde in der Weise untersucht, dass man die Lösungen ins Meerschweinchen- oder Rattenaugetröpfelte, das Auftreten des schmerzhaften Lidschlussreflexes beobachtete und die Zeitdauer mit der Stoppuhr feststellte. In die Nase von Meerschweinchen geträpfelt, lösen Nikotin, Azetylcholin (ACH) und Tetramethylammoniumbromid (TMAB) serienweises Niesen aus. Um dieses registrieren zu können, arbeitete A. LAKOS eine Methode aus, die darin besteht, dass die Tonimpulse mit Hilfe eines Mikrophons und einer Verstärkereinrichtung zu Lichtsignalen umgewandelt werden, die man auf ein Filmband fixiert.

Im Zusammenhang mit der Reizung und Lähmung der Schmerznervenendigungen begegnen wir ähnlichen Gesetzmässigkeiten wie bei den Synapsen (JANCsó 1949, 1955).

A) Nikotin, TMAB und ACH, d. h. die Verbindungen, welche auf die Synapsen depolarisierend wirken, reizen die schmerzempfindlichen Nervenendigungen (Lidverschluss, Niesen, Kratzen). Der Reizeffekt schlägt, insbesondere bei wiederholter Einwirkung, in den Zustand der Desensibilisierung (»Lähmung«) um. Dieser ist von chemospezifischem Charakter: z. B. lässt sich das mit Nikotin desensibilisierte Auge oder die Nasenschleimhaut etwa eine halbe Stunde lang nicht mit Nikotin, TMAB oder ACH reizen, reagiert aber unverändert auf die Reizung mit Capsaicin-, Piperin- oder Formalinlösung. Die Desensibilisierung unterscheidet sich auch von der Lokalanästhesie, da der Korneal- oder Niesreflex durch Berührung unverändert ausgelöst wird.

Nach Literaturangaben (DALE, LORENTE DE NÓ, TOMAN) besitzt ACH auf die Nervenfasern keine spezifische Wirkung. Unsere Untersuchungen haben jedoch eine charakteristische Wirkung auf die freien Endigungen der Schmerznerve deutlich erwiesen. Ins Auge getropft, verursacht ACH auch in 2%iger Lösung keine Schmerzen, nach Vorbehandlung mit *cholinesteraselähmenden Mitteln* (Physostigmin, Prostigmin, Koffein, p-Nitrophenyl-diäthylphosphat) ruft es indessen heftige Schmerzen hervor. Der Synergismus wird zweifellos durch die Lähmung des Ferments verursacht, da dieser 1. TMAB gegenüber nicht zur Geltung kommt, 2. Physostigmin selbst in der Verdünnung  $10^{-5}$  noch wirkt. 0,2% iges Physostigmin hemmt bereits und verhindert auch die Nikotinwirkung (0,1%), und zwar durch kompetitive Blockade und ohne Anästhesie zu verursachen. Das Auge lässt sich auch noch durch  $Ca^{++}$ -Entzug sensibilisieren: nach Behandlung mit Oxalat oder Zitrat löst ACH heftige Schmerzen aus.

B) Ohne vorherige Reizung wird die Schmerzempfindlichkeit der Nervenendigungen von *Ganglienblockern* spezifisch gelähmt: 1. von TEAB, 2. Hexamethonium, Pendiomid, 3. von den seitens ISSEKUTZ SEN., GYERMEK und Mitarbeitern entdeckten Ganglienblockern mit Tropangerüst, die NÁDOR synthetisierte: Methyl- $\alpha$ -tropinium-jodid (N-131), p-Chlorbenzyl-(p-nitrobenzoyl)- $\alpha$ -tropiniumbromid (N-261), p-Brombenzyl-(dl-mandelyl)- $\alpha$ -tropinium-bromid (N-239), 4-Diphenylmethyl-(dl-mandelyl)- $\alpha$ -tropinium-bromid (N-310), 4-Diphenylmethyl-tropinium-bromid (N-421), 4. Thiophanium-Derivaten (Arfonad), 5. Spartein.

Ins Auge oder die Nase getropft, hemmen diese die Wirkung von Nikotin, ACH und TMAB durch Konkurrenz; einige Verbindungen verfügen auch *parenteral* über frappante Wirkung; so empfinden Meerschweinchen oder Ratten nach einer grösseren Hexamethonium- oder Pendiomid-Dosis stundenlang nicht die Reizwirkung des in Auge oder Nase getropften Nikotins, TMAB und ACH, doch bleibt die Empfindlichkeit gegenüber taktilen Reizen und Capsaicin, Piperin oder Formalin, die offenbar durch einen anderen Mechanismus wirken, unverändert bestehen. Bei Ratten wirkt — i. p. verabreicht — sehr kräftig N-310 und insbesondere N-399, 4-Diphenylmethyl-(dl-tropeil)-tropinium-bromid, beides starke Ganglienblocker (GYERMEK).

C) Über ähnliche spezifische periphere Wirkung verfügen Parpanit und die von ISSEKUTZ, PÓRSZÁSZ und Mitarbeitern beschriebenen, von NÁDOR hergestellten *Aminoketone mit »Antinikotinwirkung«*, insbesondere NA-90: 1-Piperidino-3,5,6,7,8-tetrahydro- $\beta$ -naphtyl-propanon-3-on. Dieses und Parpanit hemmen die Reizwirkung von Nikotin, TMAB und ACH bereits in der Verdünnung  $10^{-4}$ , während i. p. behandelte Ratten ihrer schmerzzerzeugenden Wirkung gegenüber spezifisch unempfindlich sind. Die strukturell nahestehenden *Aminoketone mit nikotinartiger Reizwirkung* (z. B. NA-73: 1-Piperidino-butanon-3 oder NA-66: 1-Piperidino-methyl-cyklohexanon-2-on und mehrere Verbindungen mit ähnlicher Struktur) hemmen demgegenüber nur in konzentrierter Lösung, während sie das Auge gegen die schmerzzerregende Wirkung von ACH z. B. in der Verdünnung 1:20 000 im Gegenteil kräftig *sensibilisieren*. Die sog. Antinikotinwirkung lässt sich demnach auch an den Endigungen der Schmerzfasern nachweisen, ja auch die — laut NÁDOR und PÓRSZÁSZ auf elektronen chemische Unterschiede zurückzuführende — umgekehrte Wirkung der nikotinartigen atmungssteigernden Aminoketone.

Aus den Untersuchungen ergab sich also eine bisher unbekannte spezifische Wirkung der Ganglienblocker und Verbindungen mit Antinikotinwirkung auf die Schmerzperzeption (*chemospezifische Analgesie*).

D) Einige *Ganglienreizmittel*, wie Cholinphenyl-äther, ferner das von GYERMEK und NÁDOR beschriebene N-417: 4-Diphenylmethyl-(p-amino-benzoyl)- $\alpha$ -tropinium-bromid und N-361: 4-Diphenylmethyl-(benzoyl)- $\alpha$ -tropinium-bromid, reizen die Schmerzfasern nicht, doch konnte nachgewiesen werden, dass sie gegen die schmerzzerregende Wirkung von ACH energisch *sensibilisieren*. Die Wirkung beruht nicht auf Esterase-Lähmung. Ein derartiger sensibilisierender Effekt konnte auch bei Histamin und Pilocarpin nachgewiesen werden, von denen wir wissen (U. TRENDELENBURG), dass sie die Impulsübertragung in den Ganglien zu steigern imstande sind.

Aus alledem geht hervor, dass man nicht einfach von Schmerzen sprechen kann, sondern je nach der auslösenden Ursache verschiedene Formen der Erregung der schmerzempfindlichen Nervenendigungen bestehen und diese durch peripher wirkende Mittel auf verschiedene Weise antagonisiert werden können. Die Endigungen der Schmerznerve haben ein multiples Rezeptorsystem, und die verschiedenen schmerzzerregenden Mittel binden sich an unterschiedliche Rezeptoren. Die Versuche erweisen deutlich die Anwesenheit eines spezifischen ACH-Rezeptors, der in Verbindung mit einem Cholinesterase Fermentsystem funktioniert und mit Ganglienblockern sowie Verbindungen mit Antinikotinwirkung *selektiv* blockiert werden kann, d. h. ohne dass die Reizwirkung anderer Substanzen abnehmen oder lokale Anästhesie eintreten würde. In bezug auf seine Reaktionen gleicht das Rezeptorsystem der Schmerznervenendigungen weitgehend dem ACH-Rezeptor der ganglionären Synapsen. Vom Gesichtspunkt der Theorie des Schmerzes und der Schmerzstillung ist

auch die Feststellung wichtig, dass ACH bei Kalziummangel, in Anwesenheit von cholinesterasehemmenden Mitteln, Histamin oder anderen Sensibilisatoren intensive Schmerzen verursacht. Bestimmte, bisher nicht ausreichend erklär- bare analgetische Wirkungen der Ganglienblocker (Kausalgie, Herpes zoster usw.) deuten darauf hin, dass in solchen Fällen irgendeine schmerzerregende Ursache cholinergischen Charakters mitwirkt und die analgetische Wirkung peripher bedingt ist.

Die Versuchsergebnisse zeigen, dass die pharmakologische Analyse der Rezeptoren und Reaktionen der sensiblen Nervenendigungen ein ebenso interessantes und wichtiges Forschungsgebiet darstellt wie die bereits gut ausgebaute Physiopharmakologie der Synapsen.

Die nachgewiesenen Antagonismen löschen nicht nur die von den betref- fenden Substanzen hervorgerufenen Schmerzen aus, sondern verhindern auch die von Nikotin, TMAB und ACH an der Bindehaut verursachte vaskuläre Permeabilitätssteigerung und Bildung entzündlichen Ödems.

T. KOVÁCS und A. KÖVÉR

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### **Veränderung der Cholinesterase-Aktivität der quergestreiften Muskeln nach motorischer Denervation**

Auf Grund der Untersuchungen von NACHMANSOHN und Mitarbeitern hat sich in der Literatur immer mehr die Auffassung entwickelt, dass die Cholinesterase-Aktivität des denervierten Muskels abnimmt. Ausgehend von den diesbezüglichen Beobachtungen suchten zahlreiche Autoren Zusammenhänge zwischen der Verminderung der Cholinesterase-Aktivität des denervierten Muskels und der Entwicklung der Denervationsüberempfindlichkeit festzu- stellen. Unter Berücksichtigung neuerer Angaben erscheint es jedoch fraglich, ob und inwieweit die bisherigen biochemischen Untersuchungsergebnisse über die Veränderung der Cholinesterase-Aktivität nach der Denervation zutreffen. Aus früheren Untersuchungen im Physiologischen Institut zu Debrecen ging hervor, dass auch das kontraktile Eiweiss des Muskels, das Myosin, Cholinesterase-Aktivität besitzt. Demnach enthält der quergestreifte Muskel zwei verschiedene Cholinesterasen: die sich in neuromuskulären Junctionen konzen- trierende Azetylcholinesterase und die sog. Myosincholinesterase.

Bei Versuchen an Kaninchen und Hunden konnte festgestellt werden, dass ein beträchtlicher Teil der gesamten Cholinesterase-Aktivität des quer- gestreiften Muskels — im Durchschnitt etwa die Hälfte — aus Myosincholinesterase-Aktivität besteht. Dies bedeutet, dass die Messung der gesamten Cholinesterase-Aktivität die in der Azetylcholinesterasekonzentration eintre- tenden Veränderungen nicht genau wiederzugeben vermag.

Diese Tatsache wurde deutlich durch die Versuche bewiesen, bei denen mit der Zunahme der Azetylcholinesterasekonzentration an denervierten Muskeln gleichzeitig die Verminderung der Myosincholinesterase-Aktivität in gleichem Ausmass beobachtet werden konnte, so dass letzten Endes die — von früheren Autoren gemessene — Summe der Aktivität der beiden Enzyme im wesentlichen unverändert blieb.

Im *M. gastrocnemius* der längere Zeit nach der Denervation aufgearbeiteten Hunde lässt sich eine 60—90%ige Senkung der Myosincholinesterase-Aktivität feststellen, und die Verminderung der gesamten Cholinesterase-Aktivität ist in erster Linie hiermit zu erklären, da die Konzentration der Azetylcholinesterase (d. h. die auf 1 g Muskel berechnete Aktivität) unverändert bleibt oder nur in geringem Masse abnimmt.

In dem bereits ausgeprägt atrophischen Muskel nimmt schliesslich nicht nur die Konzentration der Azetylcholinesterase, sondern auch die der Myosincholinesterase zu. In diesem Fall vermehrt sich die spezifische Aktivität der Myosincholinesterase bedeutend (auf das 3—4fache). Darauf ist zurückzuführen, dass zwar im denervierten Muskel die Myosinmenge geringer wird, die Konzentration der Myosincholinesterase aber dennoch zunimmt.

Die beträchtliche Zunahme der spezifischen Aktivität der Myosincholinesterase im denervierten Muskel hängt vermutlich mit der bekannten Tatsache zusammen, dass sich die Reizbarkeitsverhältnisse des Muskels verändern und denen der sog. tonischen Muskeln angleichen.

E. VARGA und E. HETÉNYI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Die Veränderung der Azetylcholinempfindlichkeit und Cholinesterase-Aktivität der Skelettmuskeln in der Ontogenese

Aus den bekannten Versuchen von KOSCHTOJANZ und RJABINOWSKAJA ging hervor, dass der im übrigen charakteristisch tetanisch funktionierende *Gastrocnemius* von Kaninchen in den ersten Wochen des postnatalen Lebens tonische Reaktion aufweist. Aus den Arbeiten anderer Autoren wissen wir, dass zu diesem Zeitpunkt sowohl die Azetylcholinempfindlichkeit wie auch die Cholinesterase-Aktivität gesteigert ist. Die letzteren Angaben beziehen sich indessen lediglich auf die Summe der im Muskel anwesenden zwei verschiedenen (Myosin- und Azetyl-) Cholinesterase-Aktivitäten, so dass wir eigentlich die Veränderung der beiden Enzymaktivitäten nicht kennen, wenn auch angenommen werden kann, dass die charakteristischen Reizbarkeitsverhältnisse der tonisch funktionierenden Muskeln mit diesen Veränderungen in engem Zusammenhang stehen.

An den zu verschiedenen Zeitpunkten (3 Stunden bis 57 Tage) des postnatalen Lebens aufgearbeiteten Kaninchen wurden folgende Ergebnisse erzielt :

1. In den ersten Tagen des postnatalen Lebens steigt die Summe der beiden (Myosin- und Azetyl-) Cholinesterase-Aktivitäten in Übereinstimmung mit den Literaturangaben im Verhältnis zu dem im Muskel des normalen, entwickelten Tieres anzutreffenden Wert auf das 8fache. Die Zunahme der Enzymaktivität erreicht das Maximum am 6.—12. Tage und nimmt dann während 5—8 Wochen ziemlich gleichmässig ab.

2. Die Zunahme der Gesamtaktivität lässt sich zum grösseren Teil mit der Erhöhung der Azetylcholinesterase-Aktivität erklären, die den Höhepunkt ebenfalls am 6.—12. Tage erreicht. Die auf Muskelgewichtseinheit (1 g) berechnete Azetylcholinesterase-Aktivität beträgt zu diesem Zeitpunkt das 12fache des Normalwertes.

3. Die Aktivität der Myosincholinesterase nimmt weniger, aber auch noch beträchtlich (auf das 4fache) zu. Ihre Erhöhung zeigt nicht — wie die Azetyl- und Gesamtcholinesterase Aktivität — ein scharfes Maximum, sondern eher — mit geringen Schwankungen — ein dauernd hohes Niveau. — Die spezifische Aktivität des Enzyms ist in den ersten Tagen am grössten; im Vergleich mit der des aus dem Muskel des erwachsenen Tieres gewonnenen Enzyms beträgt sie ungefähr das 9fache. Die spezifische Aktivität nimmt gleichmässig ab und macht in der 4.—6. Woche nur noch etwa das Doppelte der bei erwachsenen Tieren festgestellten aus. Es ist beachtenswert, dass das Maximum der Azetylcholinempfindlichkeit des Muskels mit dem Maximum der spezifischen Aktivität zusammenfällt; als aber die Azetyl- und Gesamtcholinesterase-Aktivität das Maximum erreicht, nimmt bereits die Azetylcholinempfindlichkeit wesentlich ab.

Die Untersuchungsergebnisse unterstützen unsere Auffassung, wonach die charakteristischen Reizbarkeitsverhältnisse der sog. tonischen Muskeln mit der Erhöhung der spezifischen Aktivität der Myosincholinesterase eng zusammenhängen.

A. KÖVÉR und T. KOVÁCS

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Untersuchung der Spezifität der Myosincholinesterase

Als Enzympräparat wurde nach dem Verfahren von A. G. SZENT-GYÖRGYI aus quergestreiftem Muskel und Herzmuskel hergestelltes aktinfreies Myosin, zu vergleichenden Untersuchungen WEBERS Muskelextrakt und ein aus quergestreiftem Muskel bereitetes Azetylcholinesterase-Präparat verwendet. Die Messung der Aktivität erfolgte durch die HESTRINSche Methode.

Unter den Inhibitoren hemmen Tetraäthylpyrophosphat, Diisopropylfluorophosphat, Eserin, Prostigmin, Carbaminoylcholin und Novocain die Myosincholinesterase in verschiedenen Konzentrationen, aber auch in grösserer Verdünnung; Coffein, Theobromin, Theophyllin, D-Tubocurarin, Chinin und

Tetraäthylammoniumchlorid über nur in höherer Konzentration und in geringerem Masse eine Hemmwirkung aus. p-Chlormerkuribenzoat, Hexamethonium, Evipan, Urethan und Atropin wirken nicht oder kaum hemmend. Hinsichtlich der Hemmwirkung bestand bei den angewandten Inhibitoren zwischen Myosin- und Azetylcholinesterase kein wesentlicher Unterschied.

Von den verschiedenen Substraten wird Azetyl- $\beta$ -methylcholin von der aus dem quergestreiften Muskel hergestellten Myosincholinesterase etwa im gleichen Ausmass wie Azetylcholin abgebaut, Azetylthiocholin hingegen viel stärker. Benzoylcholin, Tributyrin werden von Azetylcholinesterase ähnlicherweise nicht oder nur in sehr geringem Masse gespalten. Die Butyrylcholinspaltung nimmt mit der Erhöhung der Substratkonzentration zu, und bei der höchsten zur Anwendung gekommenen Butyrylcholinkonzentration ist das Ausmass der Spaltung identisch mit dem der bei optimaler Azetylcholinkonzentration und sonst unter ähnlichen Verhältnissen gemessenen Azetylcholinspaltung.

Das aus Herzmuskel hergestellte Myosincholinesterasepräparat verhielt sich anders als das aus Skelettmuskel bereitete. Die Myosincholinesterase des Herzmuskels baut Benzoylcholin noch stärker ab als Azetyl- $\beta$ -methylcholin und hydrolysiert Azetylcholin intensiver als Benzoylcholin und Azetyl- $\beta$ -methylcholin. Butyrylcholin spaltet sie hingegen wesentlich besser als Azetylcholin.

Die Tatsache, dass Butyrylcholin von Azetylcholinesterase nicht, von Myosincholinesterase jedoch ungefähr im gleichen Ausmass bzw. stärker als Azetylcholin gespalten wird, ergibt — im Zusammenhang mit den Literaturangaben und eigenen Feststellungen, wonach der Pseudocholinesterasegehalt des Muskels vernachlässigt werden kann — die Möglichkeit, durch Anwendung von Butyrylcholin als Substrat *in vivo* die physiologische Bedeutung der Myosincholinesterase während der Veränderungen der Muskelfunktion zu untersuchen.

A. ÁNGYÁN

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST,  
UND PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Neues, beschleunigtes Abwehrreflex-Analyseverfahren der Typuseigentümlichkeiten der höheren Nervenfunktion

Das bekannte klassische Verfahren zur Bestimmung der höheren Nervenfunktionstypen nimmt mindestens 6 Monate in Anspruch, ist aber auch nach unseren Erfahrungen nicht geeignet, um rasche, dynamische Veränderungen der höheren Nervenfunktionen zu verfolgen. Typologische Untersuchungen mit bedingten Abwehrreflexen wurden bisher nicht veröffentlicht. Unter Verwendung der bei der Typusbestimmung mit Abwehrreflexen an Menschen gewonnenen Erfahrungen arbeiteten wir an Hunden ein neues, beschleunigtes typologisches

Verfahren aus. Nach Ausarbeitung und Stabilisierung eines positiven Reizes bilden wir ein Stereotyp, in welchem in Intervallen von 1—2 Sekunden mit dem positiven ein negativer Reiz angewandt wird. Dieses Verfahren, bei dem das Heben des Hinterbeins registriert wird, benötigt etwa 1 Woche. Nach Stabilisierung des Stereotyps kontrollieren wir in optimal 3, aber höchstens 5 halbstündigen Versuchen die Wirkungen und Nachwirkungen der äusseren Hemmung, des Erlöschens, der Verlängerung der Reizdauer der Differenzierung, der Anwendung positiver und negativer Reize mit gekürzten Intervallen an den positiven und negativen bedingten Reflexen. Durch Wiederholung der ersten 4 Proben lassen sich die Veränderungen der höheren Nervenfunktion vom typologischen Gesichtspunkt auch wiederholt analysieren. Die Bildung der positiven und negativen Reflexe sowie die Wirkung der mit diesen zusammenhängenden Proben bewerten wir in einem aus 10 bzw. 20 Angaben tabellarisch zusammengestellten typologischen Spektrum. In diesem führen wir die der betreffenden Reaktion am nächsten stehenden Typuseigentümlichkeiten ein, und durch Summierung derselben geben wir die der in Frage kommenden Versuchsperiode entsprechende typologische Charakterisierung. Das Verfahren gelangte bisher an 17 Hunden zur Anwendung. Bei 3 von diesen war das Resultat der Typusbestimmung nach wiederholtem Vergleich mit dem früher durchgeführten klassischen verkürzten Ernährungsreflex-Standardverfahren übereinstimmend. Bei 4 Hunden kontrollierten wir wiederholt die Veränderungen und die Restitution der Typuseigentümlichkeiten nach einmaliger und chronischer Serpasilbehandlung, bei 3 Hunden nach isolierter Hirnhypoxie und Anwendung von Narkotika (mit P. ROHEIM und P. FINÁLY). Bei 8 Hunden wurde (in Zusammenarbeit mit E. ENDRŐCZI und S. KOVÁCS) wiederholt die den Typus der Nerventätigkeit beeinflussende Wirkung der ACTH-, ferner der akuten und chronischen Cortisonbehandlung nachgeprüft. Auf Grund dieser Erfahrungen scheint unsere Methode zur raschen, orientierenden Bestimmung des Typs der höheren Nerventätigkeit, sowie auch zur feineren Kontrolle der dynamischen Veränderungen des Nervensystems geeignet, und ermöglicht ferner den experimentellen Vergleich der höheren Nervenfunktion mit einer Methode, welche auch in den Einzelheiten mit einem Verfahren das von uns bei Menschen (in der Klinik) angewandt wird, übereinstimmt.

GY. ÁDÁM

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **Beiträge zu der mit der Nierentätigkeit zusammenhängenden Funktion der frontalen Hirnrindengebiete**

In Rahmen des Problemkreises der kortikalen Repräsentation der inneren Organfunktionen wurden Versuche vorgenommen, um die Beziehungen zwischen den frontalen Rindenregionen und dem Innervationssystem der Nieren zu klären.

Die Untersuchungen wurden unter chronischen Verhältnissen an Hündinnen mit Ureter-, Dünndarm-, Speichel- und Magenfistel durchgeführt.

Im ersten Teil der Versuche bauten wir durch Assoziation eines Schallreizes (bedingter Reiz) mit der Einführung von 500 ml Wasser in den Magen (unbedingter Reiz) einen bedingten diuretischen Reflex aus. Nach Festigung des bedingten Reflexes und der differenzierenden Hemmung wurden (nach GUREWITSCH und BICHOWSKAJA) die frontalen Rindfelder (4, 6, 8) einer Hirnhemisphäre exstirpiert. Nach der Operation blieb der bedingte Reflex der kontralateralen Niere eine Zeitlang (46 bzw. 92 Tage) völlig aus, während der Reflex der Niere der gleichen Seite erhalten blieb. Die nach Wasserbelastung zustande kommende reflektorische Diuresesteigerung wurde durch die Rindenresektion nicht beeinflusst. Nach der im Anschluss an die Wiederherstellung des bedingten Reflexes vorgenommenen Kontrolloperation — Exstirpation der okzipitalen Rindengebiete (17., 18., 21. Feld) derselben Hemisphäre — war die bedingte Reflexfunktion unverändert vorhanden.

Mit unserer an anderer Stelle mitgeteilten Methode arbeiteten wir an anderen Tieren zur mechanischen Reizung des Nierenbeckens (bedingter Reiz) in Assoziation mit einem unbedingten Ernährungsreflex einen interozeptiven bedingten Reflex aus. Nach Festigung des bedingten Reflexes beider Becken sowie des aus anderen intero- und exterozeptiven bedingten Reflexen bestehenden Stereotyps exstirpierten wir die rechtsseitigen frontalen Rindfelder der Tiere. Nach der Operation blieb der im kontralateralen Nierenbecken ausgebaute bedingte Reflex 15 bzw. 20 Tage hindurch ganz aus, während der Nierenbeckenreflex der gleichen Seite sowie die anderen vorher ausgebauten extero- und interozeptiven bedingten Reflexe erhalten blieben. Die in der Occipitalregion vorgenommene Operation führte auch in diesem Fall nicht zum Ausfall der bedingten Reflextätigkeit.

Vorstehende Ergebnisse sprechen dafür, dass das frontale Rindengebiet mit den efferenten und afferenten Innervationssystemen der kontralateralen Niere in Korrelation steht, da das Zustandekommen sowohl des auf die Nierenfunktion wirkenden als auch des vom Nierensystem ausgehenden bedingten Reflexes an die Intaktheit dieser kortikalen Felder gebunden ist.

K. KELEMEN, J. KNOLL und B. KNOLL

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **Untersuchung der Grosshirnhemmung im Zusammenhang mit der aktiven bedingten Reflextätigkeit**

An dem Kongress der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft im Jahre 1954 teilten wir eine Methode zur Ausarbeitung eines nicht erlöschenden bedingten Reflexes an der Ratte mit. Auf eine auf 80° C erhitzte Blechplatte

wird eine oben, unten und seitlich offene Glasglocke gestellt und die Ratte durch die Seitenöffnung unter die Glocke geworfen. Nach kurzer Einübung springt das Tier in diesem Fall nach  $\frac{1}{2}$ —2'' auf das Dach der Glocke. Assoziieren wir die Auslösung dieses unbedingten Reflexes mit indifferenten Reizen (Klingel und auf roter Unterlage stehende Glasglocke) und lösen wir den unbedingten Reflex in kurzen Zeitabständen (von 10—20'') öfter aus, entwickelt sich ein bedingter Reflex, der auch beim Weglassen der Verstärkung durch den unbedingten Reiz (Hitze) nicht erlöscht. Ebenso erscheint auch die Differenzierungshemmung nicht, wenn wir den mit dem Hitzereiz assoziierten Reizkomplex durch einen Reizkomplex (Rattern und auf weisser Unterlage stehende Glasglocke) substituieren, der mit dem Hitzereflex niemals assoziiert wurde. Die Bedingungen dieser Reflexausgestaltung analysierten wir ausführlich an anderer Stelle (J. KNOLL, K. KELEMEN, B. KNOLL, 1955, 1956).

Im weiteren stellten wir fest, dass während bei unseren Versuchen die aktive kortikale Hemmung unter den aus PAWLOWS klassischen Untersuchungen bekannten Bedingungen nicht erscheint, sich intensive kortikale Hemmung entwickelt, wenn das Hinaufspringen auf die Glasglocke durch Bedecken der Glocke mechanisch verhindert wird. Die mit der Verhinderung dieser Tätigkeit zeitlich zusammenfallenden indifferenten Reize können als Kennzeichen dieses Hemmungszustandes angenommen werden. Auf diese Weise wird erreicht, dass das Tier auf Wirkung des positiven Reizkomplexes (Klingel und auf roter Unterlage stehende Glasglocke) innerhalb von 1—2'' auf das Dach der Glocke springt, während es dies auf Wirkung des negativen Reizkomplexes (Rattern und auf weisser Unterlage stehende Glasglocke) selbst innerhalb von 1—2' nicht tut.

In früheren Arbeiten hatten wir die Bedingungen eingehend analysiert, unter denen erreicht werden kann, dass das Tier auf Wirkung des Klingelreizes die an verschiedenen Punkten des Laboratoriums untergebrachte Glasglocke aufsucht und auf diese hinaufspringt. Wir wiesen darauf hin, dass die physiologische Basis dieses Reflexes ein dominanter Erregungsfokus (aktiver Fokus) im Grosshirn sei. Den dominanten Eigenschaften des aktiven Fokus entsprechend laufen die Tiere in bekannter Umgebung nicht nur auf Wirkung des bedingten Klingelreizes, sondern auch jedes beliebigen indifferenten Schallreizes — von entsprechender Intensität — unter die Glocke und springen hinauf. Diese eigenartige Reflexform nannten wir aktiven Reflex (J. KNOLL, K. KELEMEN, B. KNOLL, 1956).

Wir konnten nachweisen, dass wenn wir bei Tieren, bei denen wir einen konstanten aktiven bedingten Reflex ausarbeiteten, die Hemmung des Aufspringens auf die vorhin beschriebene Weise ausgestalten, diese auf Wirkung des knarrenden Tones die auf weisser Unterlage stehende Glasglocke aufsuchen, aber auf diese nicht hinaufspringen.

Tiere, bei denen wir einen konstanten, aktiven bedingten Reflex ausgearbeitet hatten, liessen wir 48 Stunden hungern. Die hungernden Tiere brachten

wir in den Versuchsraum und liessen die Klingel ertönen. An einige Punkte der Einrichtung stellten wir Näpfe mit Futter und an einen Punkt die Glasglocke. Die bedingten Reflexe rufen im Grosshirn der Tiere einen aktiven Fokus von so intensiver Erregung hervor, dass die Tiere in der Versuchseinrichtung trotz des 48stündigen Hungerns nicht fressen, sondern am Futter vorbeilaufen, die Glasglocke suchen und hinaufspringen. Legen wir aber das Futter unter die auf weisser Unterlage stehende Glasglocke und lassen wir die Knarre ertönen, so laufen die Tiere unter die Glocke und fressen dort gierig. Die Differentialreize verursachen demnach tatsächlich einen der Erregung entgegengesetzten Zustand (Hemmung), d. h. sie setzen die Erregung des aktiven Fokus aktiv herab.

Das Phänomen der aktiven Hemmung ist also auch im Zusammenhang mit dem aktiven bedingten Reflex zu beobachten ; hier tritt jedoch die Hemmung im Gegensatz zum erlöschenden bedingten Reflex nicht infolge Weglassens der Verstärkung durch den unbedingten Reiz, sondern als Folge der mechanischen Verhinderung der Tätigkeit in Erscheinung.

GY. VEREBY, F. KÉKESI und E. GRASTYÁN  
PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Vergleichende Untersuchung der Aktivierungssysteme des Hippocampus und des Hirnstammes durch Reizung und EEG-Analyse während des natürlichen Schlafes**

In früheren, demnächst zur Veröffentlichung gelangenden Untersuchungen hatten wir festgestellt, dass durch elektrische Reizung des Hippocampus — im Gegensatz zur Reizung der *Formatio reticularis* und des Hypothalamus — die reflektorisch oder durch Reizung der motorischen Rinde hervorgerufenen Bewegungen nicht reziprok gehemmt werden. Ähnliche generalisierte Hemmungen beobachteten wir bei der Untersuchung von Ernährungs- und bedingten Abwehrreflexen. Bei überschwelliger Reizung ist die Hemmungswirkung an der Rinde von diffuser Nachentladung begleitet, die jedoch auch in Fällen nachgewiesen werden kann, wo sich kein der psychomotorischen Epilepsie entsprechender Anfall entwickelt.

In der vorliegenden Versuchsserie untersuchten wir die Funktion des Hippocampus mit chronisch implantierten Elektroden, durch Reizungen während des natürlichen Schlafes und parallel durchgeführte EEG-Analyse und verglichen sie mit den aus dem Hypothalamus und der *Formatio reticularis* ausgelösten Wirkungen.

Es wurde festgestellt, dass das Tier durch Reizung der verschiedenen Regionen der *Formatio reticularis* mit Schwellenspannung praktisch im Augenblick der Reizung auch aus dem tiefsten Schlaf geweckt wird.

Bei der Reizung des Hippocampus wurden Veränderungen vier verschiedenen Typs beobachtet, die zu den vorigen im Gegensatz stehen: 1. Das Tier wird durch die Reizung nicht aufgeweckt, weder während ihrer Dauer noch nacher. 2. Beim Ausschalten der Reizung tritt das Erwachen als rückschlagartige Wirkung in Erscheinung. 3. Falls sich auf Wirkung der Reizung ein Anfall entwickelt, wacht das Tier nicht unmittelbar nach Beendigung der Reizung, sondern am Ende des Anfalls auf. 4. Das Erwachen tritt nach Beendigung der Reizung, in einer charakteristischen Phase des Anfalls, ein.

Die auf Reizung des Hippocampus folgende erweckende Wirkung wird auch durch die Schlaftiefe beeinflusst. Durch Reizung in dem dem elektroenzephalographischen »A«-Stadium entsprechenden Zeitpunkt wird sofort oder mit einer Latenz von 1—2 Sekunden das auch im wachen Zustand beobachtete Blicken nach der Gegenseite ausgelöst. Bei der Reizung im »B«- bzw. »C«-Stadium tritt das Erwachen nach Unterbrechung der Reizung sofort oder mit längerer Latenz als Rückschlagwirkung ein bzw. kommt es vor, dass das Tier überhaupt nicht aufwacht. Das Erwachen aus sehr tiefem Schlaf geht im allgemeinen mit einer ausserordentlich heftigen Laufreaktion einher. Eine Reaktion ähnlichen Charakters lässt sich durch Reizung des Hippocampus im wachen Zustand nicht auslösen.

Vor dem Erwachen während des Anfalls bzw. parallel mit dem Erwachen verändert sich der Charakter der Attacke. Fallweise ist Phasendrehung, in anderen Fällen sind periodisch auftretende Desynchronisationsphasen zu beobachten. Diese Erscheinungen deuten darauf hin, dass das Erwachen nicht durch die eigene Erregung des Hippocampus, sondern durch die Rückschlagreaktion antagonistischer Strukturen verursacht wird.

Im Hinblick auf die Tatsache, dass die Reizung des Hippocampus mit dem Schlaf nicht interferiert bzw. verwandte Prozesse in Gang setzt, ist es wahrscheinlich, dass der Hippocampus das aspezifische Hemmungssystem der Aktivierungssysteme des Hirnstammes bildet.

K. LISSÁK, E. ENDRÓCZI und I. FÁBIÁN  
PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### Weitere Untersuchungen über die Wirkung der humoralen Hemmungsfaktoren

Bei früheren Versuchen hatten wir darauf hingewiesen, dass das Nervengewebe eine hemmende Substanz enthält, welche die Impulsübertragung und Wirkung chemischer Mediatoren sowohl an den neuromuskulären wie zentralen Synapsen hemmt. Unter Anwendung eines modifizierten Extraktionsverfahrens vermochten wir festzustellen, dass die graue Hirnsubstanz den Hemmungs-

faktor in nahezu doppelter Menge enthält. Beim Hund ist nach tödlicher Strychnindosierung eine 50—60%ige Verminderung des Gehalts der hemmenden Substanz im Hirngewebe zu beobachten. In Narkose (Barbiturat) konnte eine Veränderung nicht festgestellt werden. Auf das motorische Hirnrindengebiet lokal angewandt, setzt die Substanz die elektrische Reizbarkeit reversibel herab. Ebenso vermindert sie bei lokaler Anwendung am entsprechenden Rückenmarksegment auch die periphere Reflexreizbarkeit. Im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus wurde beobachtet, dass die Entwicklung der Hemmung durch Erhöhung der K-Ionenkonzentration an einzelnen Rezeptoren, z. B. beim glatten Muskel, herabgesetzt bzw. gehemmt wird. Durch Veränderung des Na-Ionenraumes wurde die Entwicklung der Hemmungswirkung nicht beeinflusst. Zur annähernden quantitativen Titrierung des Hemmungsfaktors ist das Katzenileum geeignet, welches Verfasser zur Titrierung der Hemmungssubstanz des Hirngewebes verwendeten. Der pH-Wert der Tyrode-Lösung soll 7,0—7,1 ausmachen, und zwar mit Rücksicht darauf, dass bei niedrigerer H-Ionenkonzentration eine Hemmungswirkung an diesem Effektor nicht eintritt. Die erhöhte H-Ionenkonzentration (bis pH 6,2—6,3) ist ohne Einfluss auf die Azetylcholinempfindlichkeit. Bei der Arbeit an ganzen Tieren wurde an Ratten und Mäusen festgestellt, dass die krampferregende Wirkung der letalen Strychnin- bzw. Eserin-Dosis durch vorherige Verabreichung des Hemmungsfaktors (50—60 g Hirngewebe entsprechende Menge) abgewehrt wird. Aus den Untersuchungsergebnissen über den Wirkungsmechanismus ergibt sich die Frage nach der Daseinsberechtigung einer derartigen Substanz bei der monosynaptischen direkten Hemmung.

S. KARÁDY, L. KISS und K. THURÁNSZKY

PATHOPHYSIOLOGISCHES UND PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT  
SZEGED

## Beiträge zur Pathophysiologie des traumatischen Schocks

Im traumatischen Schock untersuchten wir 1. die Frage der in letzter Zeit stark umstrittenen (FINE und SELIGMAN, 1944) Kapillarpermeabilitätssteigerung, 2. die Bedeutung der »Sludge«-Bildung, die in der Herbeiführung der die Grundlage der schockbedingten peripheren Kreislaufsinsuffizienz bildenden Oligämie nach neueren Untersuchungen (CRUZ und Mitarbeiter, 1952) eine wichtige Rolle spielt.

Die Untersuchungen wurden an 25 mit Urethan + Chloralose-Gemisch narkotisierten, 2—3 kg schweren Katzen beiderlei Geschlechts vorgenommen. Die Blutdruckmessung erfolgte blutig in der Arteria femoralis. Den Schock lösten wir durch dosierte Läsion einer hinteren Extremität (Weichteil- und Knochenquetschung während 5 Minuten) aus. Vorher wurde den Tieren intra-

venös Geigyblau (0,05—0,10 g/kg) injiziert. Auf die Permeabilitätsverhältnisse der Kapillaren schlossen wir teils aus der Verfärbung des durch Punction der vorderen Augenkammer gewonnenen Kammerwassers bzw. aus der Untersuchung des Tempos der Kammerwassersekretion und Veränderung der Eiweisskonzentration, vor allem aber wurde die gründliche Untersuchung der Kapillarpermeabilitätsveränderungen durch unmittelbare Beobachtung der Retina mit dem THURÁNSZKYSchen Retinamikroskop ermöglicht. Auch die Untersuchung der Sludge-Bildung geschah mit Hilfe des Retinamikroskops.

Wie aus den Untersuchungen hervorging, tritt die Kapillarpermeabilitätssteigerung bereits einige Minuten nach dem Erleiden des Traumas ein (Verfärbung des Kammerwassers, Erhöhung seiner Eiweisskonzentration, Beschleunigung der Kammerwassersekretion, fleckige Farbstoffausströmung in das Retinagewebe) und blieb sodann bis zum Schocktod bestehen, doch nach Senkung des Blutdrucks unter etwa 75 mm Hg nur noch in latenter Form. Die Erhöhung der Permeabilität tritt indessen sofort von neuem mit den erwähnten manifesten Anzeichen in Erscheinung, sobald wir den Blutdruck des Tieres vorübergehend artifiziell (Carotisreflex, i. v. Tonogen-Injektion usw.) erhöhten.

Der Sludge-Bildung kommt nach unseren Untersuchungen in der Auslösung der Oligämie keine pathogenetische Bedeutung zu. Zur Sludge-Bildung kommt es nur sekundär, im bereits entwickelten Schockzustand als Folge des verlangsamten Kreislaufs.

A. FONYÓ, A. G. B. KOVÁCH und E. KOVÁCH  
PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Makroerg-Phosphatresynthese *in vivo* im Hirn von Ratten im Schockzustand

Bei unseren Versuchen wünschten wir die Frage zu klären, wie Abbau und Synthese von Kreatinphosphat in weniger schweren Schockstadien, in denen der makroerge Phosphatgehalt noch normal ist, vor sich gehen.

Die Verminderung des Kreatinphosphatgehalts im Hirn führten wir *in vivo* durch elektrische Reizung herbei. Wir stellten fest, dass der Abbau des Kreatinphosphats sowohl bei normalen als auch bei im Schockzustand befindlichen Tieren in gleicher Weise zustande kommt; während jedoch der Kreatinphosphatgehalt des Hirns normaler Tiere in 80'' wiederhergestellt wird, erfolgt die Resynthese bei Tieren im Schock viel langsamer oder überhaupt nicht. Ähnlich verhält sich auch das säurelabile Phosphat. Das Ausbleiben der Resynthese ist nicht eine Folge der nach der Reizung auftretenden Apnoe. Auch wenn der Kreislauf des im Schockzustand befindlichen Tieres akut durch intravenöse Einführung von physiologischer Kochsalzlösung gebessert wird, synthetisiert sein Hirn Kreatinphosphat nicht normal.

Die Tatsache, dass der energiereiche Phosphatgehalt im Hirn des im Schockzustand befindlichen Tieres normal ist, bedeutet an und für sich noch nicht, dass der Stoffwechsel dieser Verbindungen normal vor sich geht.

L. CSALAY, J. ZOMBORI und K. KOMORÓCZI

PATHOPHYSIOLOGISCHES UND BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Untersuchungen des histaminbindenden Mechanismus der Organe

Mit der Methode des fraktionierenden Zentrifugierens wiesen wir nach, dass 50% des von Niere und Leber gebundenen Histamins 3 und 15 Minuten nach i. v. Histamingabe in den präformierten Granula der Zellen anzutreffen sind, und zwar in grösster Menge in der Kernfraktion. Die Reinheit der einzelnen Fraktionen wurde einerseits mit dem Phasenkontrastmikroskop sowie durch Färbung mit Methylenblau und Janusgrün kontrolliert, andererseits bestimmten wir ihren Eiweiss- und N-Gehalt sowie ihre Succino-Dehydrogenaseaktivität, deren Werte mit den Literaturangaben übereinstimmten.

In weiteren Untersuchungen konnten wir nachweisen, dass der grösste Teil des von den Zellkernen *in vivo* gebundenen Histamins in pharmakologisch aktivem Zustand anwesend ist. Nach unseren Dialysierungsversuchen ist das von den einzelnen Fraktionen gebundene Histamin in diesen nur sehr locker, in leicht dialysierbarer Form vorhanden.

Die Zellkerne binden das Histamin auch *in vitro*, aber das Phänomen der Histaminopexis ist trotzdem nicht zu beobachten.

Auf Grund vorstehender Angaben geht aus den Untersuchungen hervor, dass die Zellkerne das Histamin nur sehr locker binden und diese Bindung nicht an der pharmakologisch wirksamen Gruppe des Histamins stattfinden kann.

I. LICHTNECKERT, P. KÁDÁR und M. GERBNER

FORSCHUNGSABTEILUNG DES STAATLICHEN INSTITUTS FÜR KÖRPERLICHE ERZIEHUNG UND SPORHTHYGIENE, BUDAPEST

## Neue Untersuchungsmethode der oberen motorischen Neuronen und einige damit nachgewiesene Erscheinungen

Die in den oberen Neuronen des motorischen Nervensystems vor sich gehenden Prozesse sind mit zahlreichen Methoden der Neurographie, Elektroenzephalographie, bedingten Reflexe usw. untersucht worden; dennoch genügen unsere physiologischen Kenntnisse nicht, um im einzelnen zu beschreiben, was im Zentralnervensystem während der willkürlichen Bewegung vor sich geht.

Um der Frage näherzukommen, arbeiteten wir eine neue Methode aus. Zwecks Untersuchung der Funktion der oberen motorischen Neuronen beobachteten wir die Zeitwerte der hier zum Ablauf kommenden Erscheinungen während der willkürlichen Bewegung. Im Gegensatz zu den früher in dieser Richtung begonnenen und über die Messung der einfachen Reaktionszeit nicht weitergekommenen Untersuchungen arbeiteten wir ein Verfahren aus, bei dem die Serie der Aktionsdauer (1000—5000 Werte) unmittelbar registriert wird. Wir konstruierten eine Versuchseinrichtung, welche die Aktionszeiten auf elektronischem Wege mit Hilfe eines Kathodenszillographen in Ordinatenschrift eng nebeneinander in der Weise auf photokymographisches Papier photographiert, dass diese nebeneinander liegend eine geschlossene Kurve ergeben. Die Versuchsperson führt auf spontanen, rhythmischen oder arrhythmischen Licht- bzw. Schallreiz willkürliche Bewegungen aus. Bei der so vorgenommenen Messung verlieren die einzelnen Aktionszeiten ihren individuellen Charakter, bieten aber serienweise ein Bild der kortikalen Nervenprozesse, das mit anderen Untersuchungsmethoden des Zentralnervensystems nicht unmittelbar nachgewiesen werden kann. Praktisch ist die neue Methode zum Nachweis des Dynamismus, der Motilität, der Induktivität und zahlreicher bisher in der Literatur noch nicht erörterter Erscheinungen der in den oberen motorischen Neuronen zum Ablauf kommenden Prozesse geeignet.

Mit dieser Methode nahmen wir nahezu 500 Versuche an Menschen vor. Die Versuchsergebnisse lassen sich in zwei Gruppen einteilen: ein Teil besteht aus der gut erkennbaren Manifestation einiger aus der Literatur bekannter Funktionen des Zentralnervensystems, während es sich bei den übrigen um bisher nicht erörterte bewegungsphysiologische Phänomene des Zentralnervensystems handelt.

A) Es wurden hiernach an experimentellen Kurven die bekannten kortikalen Funktionserscheinungen demonstriert:

1. Orientierungs-Reflexerscheinungen.
2. Ermüddungserscheinungen.
3. Äussere und innere Hemmungs- und Erregungserscheinungen.
4. Positive und negative Induktionserscheinungen.

B) Neue, in der Literatur bisher nicht besprochene Phänomene in der Funktion der oberen motorischen Neuronen:

1. Kortikale Manifestationen der Reizung des Atemzentrums.
2. Individuelle Optima der Handlungsrhythmen.
3. Wirkung des Vortrainings.
4. Wirkungserscheinungen einiger Pharmaka.
5. Spezielle und pathologische Grenzfälle.
6. Auf Typisierung deutende Anzeichen.

## Über die Steuerung des Ionengleichgewichtes zwischen Zellen und umgebender Flüssigkeit beim isolierten Froschherzen

Wir konnten nachweisen, dass die Kammer in der Diastole stehenbleibt wenn wir das isolierte, spontan funktionierende Froschherz mit einer Ringer-Lösung durchwaschen, deren KCl-Gehalt auf das 16—54fache des Normalwertes (75  $\mu\text{g/ml}$ ) erhöht wird. Sofern wir die Durchwaschung unterbrechen und die in der Kanüle befindliche 1 ml KCl-Übergewichtslösung im Herzen belassen, kehrt die Kammertätigkeit trotz des grossen K-Übergewichts spontan zurück. Die Funktion kommt — in der Mehrzahl der Fälle — 10—20 Stunden nach dem Stillstand der Kammer in Gang, nimmt ständig zu und erreicht den Ausgangswert. Die Adaptation des isolierten Froschherzens an den Mangel einzelner Ionen (Ca, K) stimmte nach unseren Beobachtungen mit den Literaturangaben überein.

Wir untersuchten die bei verschiedenen Formen der Adaptationsprozesse wahrnehmbaren gemeinsamen Eigentümlichkeiten und stellten folgendes fest :

1. Bei der Adaptation sowohl an den Ionenmangel wie an das Ionenübergewicht verändert sich die Zusammensetzung der Lösung, der sich das Herz anpasste; dieser Veränderung kommt in der Adaptation Bedeutung zu. Dies geht daraus hervor, dass die Herztätigkeit aufhört, wenn wir nach spontaner Wiederherstellung der Tätigkeit die Lösung, der sich das Herz anpasste, nicht mit einer frischen Lösung mit gleicher Ionenzusammensetzung in der Kanüle austauschen.

Das Wesentliche der in der Lösung vor sich gehenden Veränderung besteht nicht darin, dass z. B. der K-Überschuss bei K-Übergewicht vom Herzen aufgenommen wird, vielmehr passt sich das Herz dem hohen K-Spiegel der die Umgebung bildenden Lösung an. Dies wird dadurch bewiesen, dass eine Lösung mit K-Übergewicht, der sich das Herz anpasste, die Tätigkeit eines in einer anderen Ringer-Lösung mit normaler Zusammensetzung funktionierenden Herzens sofort zum Stillstand bringt, d. h. sich die herzschwächende Wirkung der Ringer-Lösung mit K-Übergewicht nicht verändert, wenn sich ein Herz an sie adaptierte.

2. Bei der Adaptation sowohl an den Ionenmangel wie an das Ionenübergewicht verändert sich der Stoffwechsel des Herzens und vor allem der der Membranoberfläche. Dies folgt daraus, dass die Kammertätigkeit sofort aufhört — wenn wir ein Herz, das sich z. B. dem K-Übergewicht anpasste, einmal mit frischer Lösung durchwaschen — und die Wiedereinführung der Flüssigkeit, an welche die Adaptation erfolgte, in die Kanüle nicht zum Wiederbeginn der Kammertätigkeit führt. Eine einzige Durchwaschung während

30'' genügt, dass die im Laufe von Stunden eingetretene Stoffwechsellumwandlung, welche die Wiederherstellung der Tätigkeit herbeiführte, völlig aufhöre.

3. Die Erscheinung der Adaptation sowohl an den Ionenmangel als auch an das Ionenübergewicht ist an die Anwesenheit des Vorhofs gebunden. Ihr Zustandekommen erfordert keine spontane Funktion, da sie auch an dem nach I. *Stannius*-Ligatur nicht spontan tätigen Herzen auftritt, aber an der nach II. *Stannius*-Ligatur mit elektrischem Strom zur Funktion gebrachten isolierten Kammer nicht beobachtet werden kann.

A. ZSINDELY, B. TÓTH, M. SZABOLCS und B. TANKÓ  
BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### Enzymatischer Abbau der Ribonukleinsäurefraktion normaler und kanzeröser Gewebe

Die Nukleinsäuren stellten wir aus der Leber normaler Kaninchen und solcher mit BROWN—PEARCESchem Karzinom nach einer von uns unter Verwendung der Beschreibungen von VOLKIN und CARTER sowie GRINNAZ und MOSHER ausgearbeiteten Methode her. Die Ribonukleinsäure wurde nach KUNITZ mit der aus Pankreas gewonnenen kristallinen Ribonuklease gespalten und die Produkte in drei Gruppen getrennt: I. mit Trichloressigsäure noch ausfällbare, d. h. verhältnismässig hochmolekuläre Polynukleotide; II. aus deren Filtrat nach Zugabe von Uranylacetat abgespaltene Oligonukleotide; III. die im Filtrat der letzteren verbleibenden Mononukleotide.

Das quantitative Verhältnis der einzelnen Fraktionen wurde unter Variation verschiedener experimenteller Bedingungen untersucht, so z. B. des Verhältnisses Substrat/Enzym, der Zeitdauer der Enzymwirkung, des pH und gewisser Ionen. Die I. Fraktion enthält nach maximaler Enzymwirkung jenes Grenzpolynukleotid (Gerüst), welches der Ribonuklease gegenüber widerstandsfähig zu sein scheint. Als besonders interessant erwies sich die Untersuchung des Verhältnisses zwischen der I. und II. Fraktion bei kürzerer Enzymwirkung mit dem sich die Forschung bisher nicht befasste.

Es wurde nicht nur das quantitative Verhältnis der einzelnen Fraktionen untersucht, sondern auch ihre Nukleotidzusammensetzung. Wir hydrolysierten sowohl die Poly- wie die Oligonukleotide mit Lauge zu Mononukleotiden, trennten letztere papierelektrophoretisch und errechneten die Ergebnisse aus dem P-Gehalt der einzelnen Flecke. Die ausgearbeitete Methode sowie die Resultate des auf diese Weise durchgeführten Vergleichs der krebsigen und normalen Substanz, die in der Forschung einen neuen Weg darstellen, wurden mitgeteilt.

T. ERDŐS und A. TOMCSÁNYI  
 STAATLICHES KORÁNYI-TUBERKULOSEINSTITUT, BUDAPEST

## Induzierte Benzoessäureoxydase-Synthese

Die Versuche sollten über die Synthese der induzierten Benzoessäure oxydase von ruhenden Mycobakterien Frieberg Aufklärung geben:

1. Durch Hemmung der Induktion mit Streptomycin wurde festgestellt, dass die Latenzperiode aus zwei Teilen besteht; im ersten Teil wird die Induktion von Streptomycin gehemmt, im zweiten Teil nicht mehr.

2. Die Latenzperiode lässt sich erheblich verkürzen, wenn die Bakterien-suspension vor Beginn der Induktion in Phosphatpuffer an der Luft geschüt-telt wird.

3. Wenn die maximale Enzymmenge induziert wurde und diese das als Induktor dienende Benzoat oxydierte, bildete sich bei der Induktion mit neuem Benzoat nur eine geringe Enzymmenge. Erfolgte jedoch die Induktion mit einer so geringen Benzoatmenge, dass das Benzoat bereits vor der Ent-wicklung der ganzen Enzymmenge oxydierte, induzierte das hiernach zuge-gene Benzoat die übliche Enzymmenge.

M. KRAMER und B. F. STRAUB  
 CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Über die Zusammenhänge zwischen induktiver Enzymproduktion und Nukleinsäuresynthese

*B. cereus* NRRL-569-Zellen beginnen, wenn sie in entsprechendem N- und energiequellenhaltigem Medium mit Penicillin behandelt (induziert) werden, nach einer gewissen Latenzperiode (LP) ein penicillinabbauendes Ferment zu erzeugen. Dieser Prozess findet auch in gleicher Population, d. h. ohne Zell-vermehrung statt.

Unsere Untersuchungen sollten klären, welche Prozesse sich in der auf die durch Penicillin bewirkte Induktion *folgenden* und dem Erscheinen des fertigen Enzyms *vorangehenden* Periode, d. h. in der LP abspielen.

Zu diesem Zweck setzten wir die Zellen noch vor der Induktion einer Behandlung aus, die zu starker Verminderung bzw. Vermehrung ihres Gehaltes an freier Nukleotidreserve führte. Wurde die Induktion an den so vorbehandelten Zellen durchgeführt, beobachteten wir folgendes:

a) Wenn die freien Nukleotide in die polymere Nukleinsäure der Zellen im Zusammenhang mit der Erhöhung ihres Eiweissbestandes eingebaut wurden (Vorinkubation im Aminosäurengemisch), war die LP stark verlängert.

b) Sofern jedoch die Menge der freien Nukleotide zunahm (Vorinkubation in Anwesenheit von Ribonuklease), war die Dauer der LP verkürzt.

Wenn wir den 569-Zellen gleichzeitig mit der Induktion unter entsprechenden Verhältnissen den aus einer Penicillinase konstitutiv (ohne penicillinbedingte Induktion) erzeugenden Stamm (569/H) hergestellten Extrakt beifügten, blieb die LP praktisch weg, ja die unter normalen Verhältnissen nur mit Penicillin induzierbare Enzymsynthese trat auf Wirkung eines derartigen Extraktes *auch ohne Penicillinbehandlung ein*. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die wirksame Fraktion dieses Extraktes RNS-Charakter aufweist.

Aus unseren Versuchen ziehen wir den Schluss, dass während der LP aus den in den Zellen anwesenden NS-Präkursoren RNS synthetisiert wird. Die Anwesenheit dieses spezifischen RNS ist die unmittelbare Vorbedingung für das Ingangkommen der Eiweissynthese, und wenn wir diese Substanz in fertiger Form in die Zellen einführen, beginnt die spezifische Enzymsynthese in den Zellen auch dann, wenn der natürliche Induktor (Penicillin) fehlt. — Diese Erscheinung gleicht scheinbar dem in der Mikrobiologie bekannten Transformationseffekt, doch bestehen gleichzeitig zwischen den beiden Prozessen grundlegende Abweichungen.

G. DÉNES und L. POLGÁR

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Untersuchungen über den infektiösen virusvermehrungshemmenden Mechanismus der Diaminoakridine

In früheren Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass 2,6-Diaminoakridin die Synthese der T<sub>2</sub>-Bakteriophagen der *E. coli*-Bakterien hemmt. Bei eingehenderer Untersuchung der Hemmung wurde festgestellt, dass unter diesen Umständen der Eiweissanteil des Bakteriophagen synthetisiert wird, dieser aber keine nachweisbare Menge Nukleinsäure enthält. Dieser nukleinsäurefreie »inkomplette« Phag ist nicht infektiös.

Unter Verwendung der Angabe, dass die Desoxyribonukleinsäure des T<sub>2</sub>-Phagen statt Cytosin Oxymethylcytosin enthält, wurde die Untersuchung des Entstehungsmechanismus des inkompletten Phagen methodisch möglich.

Ziel unserer Untersuchungen war zu klären, worauf die Entstehung des »inkompletten« Phagen zurückzuführen sei. Theoretisch ergaben sich zwei Möglichkeiten: A) die Nukleinsäuresynthese wird von den Diaminoakridinen gehemmt; B) die Verbindungsgruppe hemmt nicht die Nukleinsäuresynthese, sondern die Koppelung Phag-Eiweiss und -Nukleinsäure.

Im Laufe unserer Untersuchungen vermochten wir zu bestätigen, dass 2,8-Diaminoakridin die Synthese des infektiösen T<sub>2</sub>-Phagen hemmt, und nachzuweisen, dass auch 2,6-Diaminoakridin 2,7-Diaminoacridin, Acridingelb und Trypaflavin eine ähnliche Erscheinung herbeiführten.

Als wir die Nukleinsäure des gleichen Systems analysierten, stellte es sich heraus, dass zwar die Synthese des infektiösen Phagen gehemmt, aber die Nukleinsäuresynthese des Phagen unverändert ist und die für den Phagen charakteristische oxymethylcytosinhaltige Desoxyribonukleinsäure ebenso entsteht, wie in der Kontrolle.

Diese Ergebnisse zeigen eindeutig, dass die Diaminoakridine die Nukleinsäuresynthese des Phagen nicht hemmen, sondern wahrscheinlich die normale Eiweiss-Nukleinsäure-Bindung, d. h. die Entstehung des infektiösen Phagen, durch Bindung an den Nukleinsäureanteil verhindern.

Auf Grund der Resultate besteht die Wahrscheinlichkeit, dass man die chemotherapeutische Anwendung verschiedener Akridinderivate gegen virusbedingte Krankheiten versuchen kann.

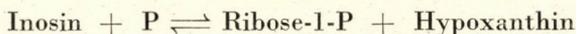
GY. GÁRDOS

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Über die Kaliumpermeabilität der menschlichen roten Blutkörperchen

In den letzten Jahren sind in der biochemischen Fachliteratur immer mehr Mitteilungen über die Wirkung von Adenosin auf den Stoffwechsel der roten Blutkörperchen erschienen. In den Mitteilungen wird übereinstimmend festgestellt, dass auf Wirkung von Adenosin eine beträchtliche Esterifikation des anorganischen Phosphats stattfindet. Der grösste Teil des anorganischen Phosphats wird in diesem Fall in 2,3-Diphosphoglyzerinsäure (2,3-DPG) eingebaut.

In der ersten Phase unserer Versuche untersuchten wir eingehend die Wirkung von Adenosin auf den Stoffwechsel der menschlichen roten Blutkörperchen und stellten fest, dass Adenosin in die roten Blutkörperchen nicht einzudringen vermag, sondern zunächst durch die an der roten Blutkörperchenmembran befindliche sehr aktive Adenosindesaminase zu Inosin umgebildet wird, das bereits frei durchdringt. Ein beträchtlicher Teil des entstandenen Inosins wird sodann auf Wirkung der Nukleosidphosphorylase der roten Blutkörperchen phosphoryliert:



Die Geschwindigkeit dieser Reaktion ist vom aktuellen anorganischen Phosphat Spiegel abhängig. Die entstandene Ribose-1-P bildet sich hiernach auf noch nicht geklärte Weise zu 2,3-DPG um. Die angeführte Reaktionsserie wird von NaF und Monojodessigsäure (MJE) nicht gehemmt. Hieraus folgt, dass die

Umbildung von Ribose-1-P zu 2,3-DPG wahrscheinlich nicht durch Glycerinaldehydphosphat, sondern anders vor sich geht. In Anwesenheit von Arsenat bleibt die Reaktionskette im Phosphorylieren stecken, die Endprodukte sind in diesem Fall freie Ribose und Hypoxanthin.

In der zweiten Phase der Versuche untersuchten wir die Wirkung von Adenosin, Coenzymen sowie verschiedenen stoffwechelhemmenden Mitteln auf die Kaliumpermeabilität der roten Blutkörperchen. Die Versuche ergaben, dass NaF und MJE auf die K-Permeabilität antagonistisch wirken. Aus dieser Tatsache können wir folgern, dass der für die K-Ausströmung verantwortliche Mechanismus an dem Teil des glykolytischen Zyklus zu suchen ist, der zwischen die Angriffspunkte von MJE und NaF fällt, d. h. im Bereich der Glycerinsäurephosphate. Wir vermuten, dass in Fällen, wo auf Wirkung verschiedener Stoffwechselgifte umfangreiche K-Ausströmung stattfindet, im Abbau der Glycerinsäurephosphate und in erster Linie des 2,3-DPG eine unter physiologischen Verhältnissen mit kaum wahrnehmbarer Geschwindigkeit funktionierende Reaktion in Gang kommt, die zu der K-Ausströmung in enger Beziehung steht. Da sich die Geschwindigkeit der K-Ausströmung auch mit Nikotinsäureamid beeinflussen lässt, nehmen wir an, dass im Mechanismus der K-Ausströmung irgendwie auch der Gehalt an Diphosphopyridinnukleotid (DPN) eine limitierende Rolle spielt.

G. JOSEPOVITS, V. SZ. HERMANN, B. ZSUBERÁCS und L. VODNYÁNSZKY  
BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Wirkung von Vitamin E auf die Muskeleiweissynthese

Der Wirkungsmechanismus des Vitamin E ist noch nicht geklärt, obwohl sich die einschlägigen Literaturangaben auf alle Gebiete des Stoffwechsels erstrecken. Nach DINNING liegt die Bedeutung des Vitamin E in der Regulation des Nucleinsäurestoffwechsels.

Bei den vorliegenden Untersuchungen verglichen wir den Nucleinsäuregehalt und die Eigenschaften des Myosins der quergestreiften Muskeln sowohl bei normalen, als auch bei E-avitaminotischen Kaninchen.

Es konnte dabei festgestellt werden, dass der Ribo- und Desoxyribonucleinsäuregehalt des Muskels bei E-Avitaminose — sowohl auf sein Feuchtgewicht, als auch auf seinen Eiweissgehalt bezogen — höher ist. Bemerkenswert erscheint weiter, dass die Verteilung der Erhöhung des Ribonucleinsäuregehaltes nicht gleichmässig erfolgt. So zeigen die Mitochondrien eine viel grössere Erhöhung als die übrigen Strukturelemente der Zellen.

Das aus den Muskeln dystrophischer Kaninchen hergestellte reine, aktinfreie Myosin weicht sowohl hinsichtlich seiner physikalisch-chemischen (Viskosität, Ausfällbarkeit usw.), als auch seiner enzymatischen Eigenschaften von

den bei Kontrolltieren erhaltenen Werten ab. Besonders ausgeprägt ist der Unterschied in der Cholinesteraseaktivität. Die Cholinesteraseaktivität des Myosins E-avitaminotischer Kaninchen beträgt das Mehrfache der Aktivität des aus Muskeln gesunder Kaninchen hergestellten Myosins.

E. VARGA und Mitarbeiter wiesen neuerdings nach, dass die Cholinesteraseaktivität des Myosins von seinem L-Meromyosin-Komponenten abhängt. Nach SIMPSON und MCLEAN weisen die Mitochondrien im quergestreiften Muskel im Gegensatz zur Leber sehr lebhaften Aminosäurenaustausch auf. Vergleichen wir nun diese Angaben mit unseren eigenen Ergebnissen, so ergibt sich, dass beim dystrophischen Muskel die mit der Veränderung des Nukleinsäurestoffwechsels zusammenhängende qualitative Veränderung der Eiweisse gegenüber der quantitativen Veränderung der Eiweissfraktionen des dystrophischen Muskels in den Vordergrund tritt.

M. BÁRÁNY, K. BÁRÁNY, F. GUBA, GY. KÖTELES und E. NAGY

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE ABTEILUNG DES INSTITUTS FÜR MESSUNGSTECHNIK UND INSTRUMENTENKUNDE DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

## Herstellung von Aktin ohne vorherige Myosinextraktion

DUBUISSON stellte fest, dass aus unmittelbar azetonbehandeltem bzw. vor der Azetonbehandlung mit Wasser gewaschenem getrocknetem Muskelpulver mit 1 M KCl Aktin extrahiert werden kann; dieses Aktin ist jedoch nicht imstande, zu polymerisieren. In elektrophoretischen Versuchen wurde — in Anlehnung an DUBUISSON — nachgewiesen, dass unter diesen Verhältnissen das gesamte im Muskel befindliche Aktin in Lösung überführt werden kann.

Wir untersuchten, was die Ursache der Denaturierung des Aktins sei, und stellten fest, dass Aktin nicht denaturiert wird, wenn wir den Muskel mit schwach alkalischer Salzlösung waschen und aus dem getrockneten Pulver mit ATP-haltiger 0,3 M KJ-Lösung extrahieren.

Wird der gemahlene Muskel zweimal mit 10 Volumen 0,4%igem  $\text{NaHCO}_3$ , sodann einmal mit 10 Volumen dest. Wasser gewaschen und schliesslich mit Azeton getrocknet, gewinnen wir ein Aktin, welches sich an Myosin mit jedem rohen Aktin gleichwertig bindet. Durch Messungen der ausgelösten Eiweissmenge und Viskosität vermochten wir nachzuweisen, dass Myosin beim Waschen überhaupt nicht in Lösung geht. Auf ähnliche Weise isolierten wir Aktin auch aus natürlichem Aktomyosin und aus glyzerinbehandelten Myofibrillen.

Durch die unmittelbare Azetonbehandlung des gemahlene Muskels wird das Aktin grösstenteils denaturiert; dies lässt sich teilweise verhindern, wenn wir den Muskel vor der Azetonbehandlung gegenüber 0,1%  $\text{NaHCO}_3$  dialysieren.

Hieraus schlossen wir, dass aus dem Muskel beim Waschen eine niedermolekuläre Substanz entfernt wird. Wird der Muskel bei gleichzeitiger Anwesenheit von  $\text{NaHCO}_3$  mit  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{CaCl}_2$  bzw. Äthylendiamintetraessigsäure gewaschen, kann — durch Beobachtung der Aktomyosinbildung und Messung des gebundenen Erdalkalimetallions — festgestellt werden, dass die Denaturierung von den Erdalkalimetall-Kationen verursacht wird.

Durch Waschen mit einer quecksilber-organischen Verbindung (Salyrgan) wird jedoch das Aktin nicht geschädigt, gleichzeitig aber etwa die Hälfte der gesamten SH-Gruppen im Eiweiss gebunden. Diese Feststellung bedeutet unter Berücksichtigung unserer neuesten Ergebnisse (Salyrgan reagiert im G-Aktin mit sämtlichen SH-Gruppen, im F-Aktin jedoch nur mit der Hälfte; BÁRÁNY, SPIRÓ, KÖTELES, NAGY, Acta Physiol. Hung. **10**, 145 (1956), dass das Aktin im frisch gemahlene Muskel in fibrillärem Zustand anwesend ist.

GY. BOT und I. JÓKAY

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### Bildung von Muskelphosphorylase im Homogenat

Die inaktive *b*-Form der Muskelphosphorylase wandelt sich bekanntlich auf gewisse physiologische Wirkungen in die aktive *a*-Form um. KREBS und FISCHER hatten 1955 nachgewiesen, dass die Bildung von Phosphorylase-*a* auf Wirkung von ATP und zweiwertigen Kationen auch im Extrakt vor sich geht.

Bei unseren Versuchen untersuchten wir die die Phosphorylaseumwandlung beeinflussenden Faktoren des Muskelhomogenats, die den physiologischen Verhältnissen nächstehen.

Von den zweiwertigen Ionen untersuchten wir die Wirkung der Mn-, Mg- und Ca-Ionen im Homogenat und dialysierten Muskelextrakt.

Im rohen Muskelhomogenat wird Phosphorylase-*b* bereits vom ATP-Na-Salz zu Phosphorylase-*a* umgestaltet. Durch Zugabe von  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$  oder  $\text{Mn}^{++}$  wird dieser Prozess kaum gesteigert.

NaF (in der Konzentration 0,1 M) verhindert die Bildung von Phosphorylase-*a* nach Zugabe von  $\text{Mg}^{++}$  und  $\text{Ca}^{++}$ , hemmt diese aber nicht nach Zugabe von  $\text{Mn}^{++}$ . Daraus geht hervor, dass NaF nach Bindung von  $\text{Mn}^{++}$  und  $\text{Ca}^{++}$  den umgestaltenden Faktor hemmt. Nach Beigabe zweiwertiger Metallionen übt NaF ebenfalls Hemmungswirkung aus. Aus den Versuchen ergibt sich, dass unter physiologischen Verhältnissen die Mg- und Ca-Ionen in der Aktivierung der Phosphorylase eine Rolle spielen können.

Im dialysierten Extrakt führt ATP ohne Zugabe zweiwertiger Ionen nur noch eine geringe Aktivierung herbei. Die Zugabe von Mg-Ionen zum dialysierten Extrakt steigert die Bildung von Phosphorylase-*a* in der Konzen-

tration 0,001 *M* und noch stärker in der Konzentration 0,002 *M*. Das Mn-Ion aktiviert in noch höherem Masse.

Im dialysierten Extrakt setzt das Ca-Ion die Aktivierung herab. Auch in Anwesenheit von  $Mg^{++}$  besitzt  $Ca^{++}$  eine herabsetzende Wirkung. In höherer Konzentration ist  $Mg^{++}$  imstande, die hemmende Ca-Wirkung teilweise zu kompensieren.

Bei der Untersuchung der Wechselwirkung der Bildung und Inaktivierung von Phosphorylase-*a* im Homogenat stellten wir fest, dass der Phosphorylase-*a*-Gehalt zu Beginn der Inkubation ab, nach Zugabe von 0,001 *M* ATP rasch zunimmt und hiernach erneut inaktiviert wird. Die erneute ATP-Zugabe führt zur Neubildung der Phosphorylase-*a*.

Auf Wirkung von ATP in höherer Konzentration (0,01 *M*) bleibt Phosphorylase-*a* — nach ihrer Bildung — lange Zeit in aktiver Form; die inaktivierende Wirkung kommt nicht zur Geltung.

Das Phosphorylase-*a/b*-Verhältnis ergibt sich aus dem dynamischen Gleichgewicht der aktivierenden und inaktivierenden Enzyme. Letzten Endes hängt also das Phosphorylase-*a/b*-Verhältnis vom ATP-Spiegel des Muskelhomogenates ab.

Die Bildung von Phosphorylase-*a* geht auch bei 0° C vor sich, nur etwas langsamer als bei 30° C; Inaktivierung tritt jedoch überhaupt nicht ein.

Die Tatsache, dass der Prozess bei 0° C vor sich geht, deutet entweder auf eine spezielle Eigenschaft des aktivierenden Enzyms oder lässt den enzymatischen Charakter des Prozesses fraglich erscheinen.

Auch die glykogenphosphorylierende Fähigkeit des Muskelhomogenats wird von ATP bzw. von der auf ATP-Wirkung stattfindenden Phosphorylase-*a*-Bildung beeinflusst. Die Phosphorylierungsfähigkeit des Homogenats nimmt auf Wirkung von ATP hochgradig zu. Die Wirkung von ATP wird durch Zugabe von 0,001—0,01 *M* Mg-Ionen in geringem, durch Zugabe von 0,001 *M*  $Mn^{++}$  in hohem Masse erhöht. Für die Steigerung der Phosphorylation ist nicht die aus ATP entstehende Adenylsäure verantwortlich, sondern auf Wirkung von ATP bildet sich echte Phosphorylase-*a*.

F. GUBA und GY. HAJÓSSI

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHES LABORATORIUM DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN  
BUDAPEST

## Elektronenmikroskopische und chemische Untersuchung des glatten Muskelgewebes

Trotz der Bedeutung des glatten Muskelgewebes für den lebenden Organismus haben sich mit seiner submikroskopischen Morphologie und Biochemie nur wenige Autoren beschäftigt.

In diesem Vortrag sollen die Ergebnisse der Anwendung unserer für die quergestreifte Muskulatur ausgearbeiteten elektronenmikroskopischen Methodik auf das glatte Muskelgewebe demonstriert werden. Wir suchten zwischen dem stofflichen Aufbau des glatten Muskelgewebes und seiner submikroskopischen Struktur einen Zusammenhang zu finden.

Die Untersuchungen wurden an glatten Muskelgeweben verschiedenen Ursprungs vorgenommen (Uterus-Myometrium von Mensch und Rind, Tauben-Muskelmagen, Speiseschnecke und Teichmuscheln), ausserdem untersuchten wir auch einzelne, mit der Mikromanipulationsmethode isolierte glatte Muskelzellen. In bezug auf die Struktur wurde festgestellt, dass sowohl die isolierten Zellen wie die Fasern der glatten Muskelgewebe über protofibrilläre Struktur verfügen. Der Durchmesser der Protofibrillen beträgt ungefähr 450 Å. Die Protofibrillen weisen eine sehr feine Periodizität von gleichfalls ungefähr 450 Å auf. Nach der Eiweissextraktionsmethode stellten wir aus dem glatten Muskelgewebe Myosin, Aktomyosin und Aktin her, deren Eigentümlichkeiten untersucht wurden. Wir stellten fest, dass diese Eiweisse am Aufbau des glatten Muskelgewebes in verhältnismässig grosser Menge teilnehmen. Auch die Wirkung der Auslösung dieser Eiweisse auf die fibrilläre Struktur des glatten Muskelgewebes wurde untersucht, wobei wir feststellten, dass die protofibrilläre Grundstruktur der glatten Muskelfibrillen aller Wahrscheinlichkeit nach aus Aktin besteht, in welches in gleichmässiger Verteilung Myosin eingebaut ist.

I. BANGA, D. BAGDY und E. HEGYELI

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

## Die mukolytischen Enzyme des Pankreas

Im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus der Pankreaselastase hatte einer von uns nachgewiesen, dass es sich bei der Lösung des Elastins nicht nur um eine proteolytische Wirkung handelt, da die Spaltung der Peptidbindungen weder mit der Methode von VAN SLYKE (Aminostickstoff-Bestimmung) noch durch Formoltitrierung nachgewiesen werden konnte. HALL, REED und TUNBRIDGE bestätigten das Freiwerden von Kohlenhydrat und Schwefelsäure während der Elastolyse des Lig. nuchae, woraus sie schlossen, Elastase sei ein mukolytisches Enzym, welches die Mukoproteinkomponente der elastischen Faser hydrolysiert. PARTRIDGE stellte durch Aminosäureendgruppen-Bestimmungen fest, dass während der Elastolyse auch Proteolyse stattfindet und eine der Komponenten des Elastase-Enzymkomplexes bestimmt ein proteolytisches Ferment ist.

Es ist uns gelungen, die proteolytischen und mukolytischen Komponenten des Elastase-Enzymkomplexes voneinander zu trennen und ziemlich rein

herzustellen. Die Bezeichnung »Elastase« wollen wir der proteolytischen Komponente vorbehalten. Auf Grund der elektrophoretischen Untersuchungen erwies sich dieses Ferment als eine einzige einheitliche Eiweisskomponente.

Die mukolytische Komponente ist nicht einheitlich. Bisher vermochten wir 3 Mukase-Wirkungen nachzuweisen: die erste wirkt auf eine Mukoproteinkomponente des nativen Kollagens spezifisch; diese nannten wir Kollagen-Mukoproteinase; die zweite spaltet das alkalilabile Mukoprotein der nativen elastischen Faser und entspricht der Elastomukoproteinase; die dritte — die Serummukoproteinase — hydrolysiert die Mukoproteinkomponente des Bluteiweisses. Nach den bisherigen Versuchen sind die auf obige drei Substrate wirkenden Fermente spezifisch und unterscheiden sich voneinander.

J. BALÓ, I. BANGA und D. SZABÓ

I. INSTITUT FÜR PATHOLOGISCHE ANATOMIE UND EXPERIMENTELLE KREBSFORSCHUNG, BUDAPEST

## **Der chemische Aufbau der kollagenen Fasern und der Zusammenhang zwischen ihrer Kontraktion und Relaxation**

### *Filmvorführung*

1. Die Funktion der kollagenen Faser, die in der bei Wärme oder chemischer Kontraktion nachweisbaren Arbeitsleistung zum Ausdruck kommt, steht mit den sie aufbauenden chemischen Komponenten in engem Zusammenhang.

2. Nach unseren bisherigen, immer noch mangelhaften Kenntnissen ist die kollagene Faser aus zwei Haupteiweisskomponenten, dem Prokollagen und der von uns als Metakollagen bezeichneten unlöslichen Eiweisskomponente aufgebaut. Darüber hinaus nehmen am Aufbau der kollagenen Faser zwei Mukoproteine und Nukleoproteine teil. Trotz dieses komplexen Aufbaues bildet die kollagene Faser eine biologische Einheit und vermag nur dann zu funktionieren, wenn die einzelnen sie aufbauenden Komponenten auch chemisch gebunden sind.

3. Mit der von uns ausgearbeiteten Methode, der chemischen Kontraktion-Relaxation, vermochten wir nachzuweisen, dass bereits eine Lockerung in der Bindung zwischen Prokollagen und Metakollagen genügt, um in der Funktion der Faser eine Veränderung herbeizuführen. Die Auslösung des Prokollagens aber führt zum völligen Aufhören der Arbeitsleistungsfähigkeit der Faser. Dadurch konnte die Auffassung bestätigt werden, dass das Prokollagen als Bestandteil der kollagenen Faser in der Stabilität der Faser eine bedeutende Rolle spielt. Mit Hilfe der Kollagenmukoproteinase hingegen gelang es uns nachzuweisen, dass die Funktion der Faser durch Auslösung ihres Mukoproteins ebenfalls beeinflusst wird. Die Auslösung des Prokollagens und die des Mukoproteins führen in der Funktion der Faser zu verschiedenen Wirkungen, doch

setzen beide die Arbeitsleistungsfähigkeit der Faser herab bzw. vermögen sie diese auch völlig aufzuheben.

4. Mit unserer Methode lässt sich auch der Unterschied im chemischen Aufbau der kollagenen Fasern junger und alter Tiere gut demonstrieren. Während bei den Fasern junger Tiere die Relaxation unmittelbar nach der Kontraktion eintritt, sind die Fasern alter Tiere zur Relaxation nicht mehr imstande.

F. ANTONI

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

## Verdauung von Serumalbuminen mit intrazellulärer Proteinase

Vom Gesichtspunkt der Beziehungen zwischen Eiweissfunktion und -struktur verdienen diejenigen Verfahren Interesse, die unter verhältnismässig schonenden Bedingungen zum partiellen Abbau des Eiweissmoleküls führen.

Für diesen Zweck ist der enzymatische Abbau sehr geeignet, der neben den schon erwähnten Gesichtspunkten in gewissen Fällen auch über die im lebenden Organismus vor sich gehenden Prozesse Aufklärung zu geben vermag.

Bei unseren mit partiell gerinigtem wässrigem Rindermilzextrakt vorgenommenen Untersuchungen beobachteten wir die Verdauung der homologen Serumalbumine. Die Proteolyse wurde nach FOLIN und mit der Biuret-Reaktion, andererseits nach der KJELDAHLSchen Methode verfolgt.

Wir stellten fest, dass im Laufe der Proteolyse Zersetzungsprodukte entstehen, die in 5%iger Trichloressigsäure löslich, aber in 10%iger Trichloressigsäure fällbar sind. Diese Zersetzungsprodukte diffundieren nicht durch eine gewöhnliche Cellophanmembran. Durch Fraktionierung der Verdauungsprodukte gewannen wir eine Fraktion, die sich mit Ammoniumsulfat von 0,6—0,7 Sättigung niederschlagen, mit Hitze koagulieren und mit dem dem ursprünglichen Serumalbumin gegenüber erzeugten Antiserum präzipitieren lässt.

GY. FEUER und G. SZABÓ

BIOCHEMISCHES INSTITUT DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN UND STAATLICHES INSTITUT FÜR GESUNDHEITSWESEN, BUDAPEST

## Untersuchung von Thyroxin und Trijodthyronin bei Schilddrüsenerkrankungen

Zur gleichzeitigen Bestimmung der Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin arbeiteten wir ein auf papierchromatographischer Wanderung und Messung der Jodmikromenge beruhendes mikroanalytisches Verfahren aus. Mit dieser Methode lässt sich die Thyroxin- und Trijodthyroninmenge bei

normalen und pathologischen Fällen in menschlichen und tierischen Sera mit genügender Genauigkeit messen.

Bei Untersuchungen mit Schilddrüsenextrakten stellten wir fest, dass unter physiologischen Bedingungen neben den bekannten Substanzen eine neue jodhaltige Verbindung angetroffen werden kann. Auch im menschlichen Serum wiesen wir die Anwesenheit dieser bisher unbekanntes Verbindung nach. Die Eigenschaften der neuen Verbindung wurden untersucht.

Aus den durch Aufarbeitung zahlreicher Sera bisher gewonnenen Resultaten geht hervor, dass durch Anwendung des Verfahrens, d. h. unmittelbare Messung der Hormone, in der Differenzierung der Schilddrüsenkrankheiten zuverlässigere differentialdiagnostische Ergebnisse gewonnen werden können als mit den bisherigen Methoden.

É. SZATMÁRI, M. JULESZ, I. HOLLÓ, K. FARKAS und J. SZUSZEKÁR  
I. KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN UND PATHOPHYSIOLOGISCHE ABTEILUNG  
DES FORSCHUNGSINSTITUTS FÜR EXPERIMENTELLE MEDIZIN DER UNGARISCHEN AKADEMIE  
DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

## Neuere Untersuchungen über die Hemmungswirkung der Hyaluronidase auf die Schilddrüsenfunktion

In früheren Untersuchungen hatten wir nachgewiesen, dass Hyaluronidase bei Meerschweinchen die stoffwechselsteigernde Wirkung von Thyreotrophomoninjektionen hemmt und auch den Sauerstoffverbrauch un behandelter Tiere herabsetzt.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden die mit Hyaluronidase behandelten Meerschweinchen histologisch aufgearbeitet. Wir konnten feststellen, dass die Azini der Schilddrüse dieser Tiere stark erweitert und mit Kolloid angefüllt sind. Das Bild entspricht einer Kolloidstruma mit Hypofunktion. Demnach tritt in der Schilddrüse eine der auf Hyaluronidasewirkung eingetretenen Verminderung des Sauerstoffverbrauchs kongruente morphologische Veränderung in Erscheinung. In der Hypophyse der Tiere fanden wir an den nach der durch FARKAS modifizierten MALLORYSchen Färbung, ferner nach SCHIFF gefärbten Schnitten, dass die Anzahl der basophilen, bzw. SCHIFF-positiven Zellen wesentlich abnimmt. Da die Sekretion des thyreotropen Hormons nach allgemeiner Ansicht mit der Funktion der basophilen Zellen zusammenhängt, spricht unsere vorstehende Beobachtung dafür, dass die an der Schilddrüse beobachtete Veränderung nicht primär glandulär, sondern hypophysär bedingt ist.

Zur Feststellung, ob die den Sauerstoffverbrauch herabsetzende Wirkung der Hyaluronidase nur für Meerschweinchen gilt oder sich auch bei anderen Tieren nachweisen lässt, nahmen wir Stoffwechseluntersuchungen auch an Ratten vor. 7½ E Hyaluronidase, 10 Tage hindurch täglich verabreicht, führten

nicht zur Senkung des Sauerstoffverbrauchs. Nach Verabreichung von täglich 15 E nahm der Sauerstoffverbrauch ab, doch war das Ausmass der Verminderung nicht signifikant. Täglich 30 E Hyaluronidase verminderten den Sauerstoffverbrauch von 180—230 g schweren Ratten durchschnittlich je Stunde und Tier von 79,92 ml auf 63,54 ml. Diese Verminderung ist signifikant.

Weitere Untersuchungen zur Klärung des genaueren Pathomechanismus sind im Gange.

Wir zogen auch die therapeutischen Konsequenzen unserer experimentellen Arbeit: bei noch nicht lange bestehendem malignem Exophthalmus vermochten wir mit intramuskulären *Hyason*-Injektionen eine Verminderung der Protrusion um 1—2 mm zu erreichen.

I. V. NAGY und T. LAJOS

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### **Wirkung von Thyroxin und Thyroxinderivaten auf den Energieumsatz der Ratte**

Der Grundumsatz der hypophysectomierten Ratte wird von Trijodthyreoessigsäure in Mikrogrammengen in allen Fällen innerhalb von 5 Stunden, in 2/5 der Versuche innerhalb von 2 Stunden erhöht; bei thyreodektomierten Ratten nahm der O<sub>2</sub>-Verbrauch in 2/3 der Fälle zu; bei intakten Tieren blieb der Energieumsatz während derselben Versuchsdauer in sämtlichen Fällen unverändert. Durch Trijodthyronin wurde der Energieumsatz hypophysectomierter Ratten bei 2/3 der Versuche erhöht; in einigen Fällen wirkte es auf thyreodektomierte Tiere innerhalb von 5 Stunden, erhöhte aber nicht den O<sub>2</sub>-Verbrauch intakter Tiere. In einzelnen Versuchsserien wurde auch der Energieverbrauch hypophysectomierter Ratten von Thyroxin innerhalb von 5 Stunden nicht erhöht, in anderen Versuchsserien wirkte es ähnlich wie Trijodthyronin bei einem Teil der Versuche. Dies lässt sich wahrscheinlich damit erklären, dass ein Teil der Thyroxinpräparate auch mit kurzer Latenzzeit wirkende Thyroxinderivate enthält. Unsere papierchromatographischen Untersuchungen beweisen, dass zwei Thyroxinpräparate und die Trijodthyreoessigsäure mehrere organische Jodverbindungen enthalten.

P. KERTAI, J. SÓS und S. CSUZI

PATHOPHYSIOLOGISCHES UND PHYSIKALISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### **Wirkung der Tyrosin-Antimetaboliten auf die J<sup>131</sup>-Bindung der Schilddrüse**

Nach unseren früheren Versuchen in *Lactobacillus Casei*-Kulturen und an Ratten sind NO-bis- (p-toluylsulfo)-dl-tyrosin (Tosyl-tyrosin) und p-Oxyphenylglycin die Antimetaboliten des Tyrosins.

Aus einer anderen Versuchsserie an Ratten ging hervor, dass die beiden Substanzen histologisch die Veränderung der Schilddrüsenaktivität und des an das Bluteiweiss gebundenen Jodgehalts bewirken.

Deshalb schien es uns lohnend zu untersuchen, welche Wirkung sie auf die Jodbindung der Schilddrüse ausüben. Den Tieren gaben wir den Antimetaboliten in mehreren Gruppen 5, 10 bzw. 59 Tage hindurch. Sodann erhielten sie nach 24stündigem Hungern intraperitoneal  $KJ^{131}$ -Lösung, und nach 3 Stunden wurden sie getötet. Die Schilddrüse der einen Seite verwendeten wir zur Bestimmung des Gesamtjodgehalts, die der anderen Seite zur Feststellung des eiweissgebundenen Jods.

Durch 0,4 g Tosyl-tyrosin wurde die Jodaufnahme stark gehemmt, bei einigen Tieren auf  $\frac{1}{4}$  des Normalwertes. Das eingeführte  $J^{131}$  wurde von den Kontrolltieren zu 6—23, durchschnittlich 11%, von den mit Tosyl-tyrosin behandelten zu 2—14, durchschnittlich 7% in der Schilddrüse gebunden. Der Jodadsorptionskoeffizient war bei normalen Tieren 800—900 und betrug unter der Wirkung von Tosyl-tyrosin die Hälfte.

Durch 1,15—1,86 g Phenylglyzin wurde die Jodbindung nicht vermindert, ja bei einem Teil der Tiere sogar erhöht. Diese Wirkung ist indessen nur von vorübergehender Natur, da die 59 Tage lang behandelten Tiere im Vergleich zu den Kontrollen keine Abweichungen zeigten.

A. SZENTIVÁNYI und J. SZÉKELY

III. KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### **Wirkung der konstanten Reizung hypothalamischer Strukturen durch Tiefenelektroden auf den histaminbedingten und anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens**

Nach der weiteren experimentellen Analyse der antianaphylaktischen Wirkung der Tuberläsion besteht der entscheidende Angriffspunkt der schockhemmenden Wirkung in der Erhöhung der Histaminresistenz des tuberlädierten Organismus. Nach unseren Untersuchungen ist jedoch dieser Schutz bloss vorübergehender Natur und hält etwa 7 Wochen an. Aus diesem vorübergehenden Charakter des Schutzes ergab sich im weiteren der Gedanke, dass die schockhemmende Wirkung vielleicht nicht mit der elektrolytischen Läsion des in Frage stehenden Hypothalamusgebiets, d. h. mit dem Ausfall der Funktion zusammenhängt, sondern dass die Möglichkeit besteht, dass die Peripherie der Läsion die in ihrer Umgebung befindlichen neuralen Strukturen reizt, d. h. die antianaphylaktische Wirkung der Läsion nicht als Ausfalls-, sondern als Reizerscheinung zu bewerten ist.

Im weiteren reproduzierten wir dementsprechend den oben vorausgesetzten Erregungszustand bzw. das funktionelle Übergewicht einzelner Hypo-

thalamusgebiete mittels elektrischer Reizung durch eingebaute, konstante Elektroden. Mit der HORSLEY—CLARKESchen stereotaktischen Methode bauten wir bipolare Silberelektroden in verschiedene Hypothalamusregionen von Meerschweinchen ein. Nach vollständigem Überstehen des operativen Traumas (durchschnittlich am 2.—3. Tage nach Einführung der Elektroden) reizten wir die Tiere mit einem viereckige Impulsform gebenden Generator, bei dem sich Amplitude, Dauer und Frequenz der Impulse unabhängig voneinander variieren lässt.

Die Versuche wurden folgendermassen eingestellt: Der Histamin- (in Übereinstimmung mit den Läsionsversuchen 7 mg/kg Histaminbase subkutan) oder der anaphylaktische Schock wurde ausgelöst und bereits im Augenblick der Injektion mit der Reizung der Tiere begonnen. Hiernach wurde der Strom nach einem bestimmten Reizungsschema durchschnittlich etwa 20 Minuten hindurch — mit je einer Reizung pro Minute — verabfolgt.

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 129 Meerschweinchen vorgenommen. Den anaphylaktischen Schock überlebten 61%, den Histaminschock etwa 46% der Versuchstiere. Bei den den Histaminschock überlebenden Tieren wurde der Schock nach Ablauf von 24 Stunden in der gleichen Dosierung wie das vorige Mal, diesmal jedoch ohne Reizung, zum zweitenmal ausgelöst. Die zweite Schockauslösung — ohne Reizung — überlebte kein einziges Tier. Demgegenüber tolerierten die überlebenden anaphylaktischen Tiere die nach 24 Stunden wiederholte zweite Schockauslösung ohne elektrische Reizung sämtlich, ohne dass irgendwelche Symptome auftraten. Dies beweist, dass die Tiere durch vollständige Ausnutzung des bei der ersten Schockauslösung eingeführten Antigens bzw. der zur Verfügung stehenden sessilen Antikörpermengen in einen refraktären Zustand gelangten. Dies wiederum deutet darauf hin, dass die elektrische Reizung in völliger Übereinstimmung mit der elektrolytischen Läsion in die zweite, unspezifische Phase des anaphylaktischen Schocks eingreift, d. h. die Histaminresistenz des Organismus steigert.

Vom Hypothalamus der mit Tiefenelektroden behandelten Tiere stellten wir insgesamt 5550 Serienschnitte her. Von den histologischen Bildern lässt sich im Vergleich zu den Protokollangaben folgendes sagen: Die Reizung des vorderen und mittleren Niveaus der Tuberregion bietet keinen Schutz; ein Schutz ist bei der Reizung des hinteren Niveaus der Tuberregion hauptsächlich dann zu beobachten, wenn auch das tuberomamilläre Grenzgebiet betroffen ist. Maximaler Schutz ist in jenen Fällen feststellbar, wo sich der grössere Abschnitt des gereizten Gebiets an der tuberomamillären Grenzregion befindet, und ebenso bietet auch die Reizung des vorderen Niveaus der mamillären Region Schutz. Die Reizung der mittleren und hinteren mamillären Gebiete gewährt scheinbar keinen Schutz. Beim Vergleich des histologischen und klinischen Bildes wurde nicht nur die effektive Überlebensdauer, sondern auch deren Verlängerung berücksichtigt.

## Sexualsteroidempfindliche Strukturen im Hypothalamus

In früheren Untersuchungen hatten wir nachgewiesen, dass die die Sekretion des follikelstimulierenden Hormons der Hypophyse (FSH) hemmende Rückwirkung der Erhöhung des Follikelhormonspiegels im Blut nur bei Intaktheit der auf umschriebene Regionen des vorderen Hypothalamus lokalisierten Nervenstrukturen zur Geltung kommt. — Im Zusammenhang mit diesen experimentellen Ergebnissen ergab sich die Möglichkeit, dass sich die sexualsteroidempfindlichen Strukturen auf die Gegend der paraventrikulären Kerne lokalisieren und die Erhöhung des Follikelhormonspiegels im Blut die FSH-Sekretion durch die in diesen Strukturen hervorgerufene und durch die zugehörigen Axone auf die Hypophyse übertragene neurale Wirkung hemmt. Wenn diese unsere Annahme zutrifft, muss auch eine solche auf das in Frage stehende Rezeptorgebiet *unmittelbar* wirkende geringe Follikelhormonmenge die FSH-Sekretion des Vorderlappens hemmen, welche diese Wirkung von der Peripherie her nicht auszulösen vermag.

Ein aus einem Eierstock der Ratte entnommenes Stückchen implantierten wir mit Hilfe eines stereotaxischen Apparats in die Umgebung der Nuclei paraventriculares. — Bei einer anderen experimentellen Kontrollgruppe entfernten wir aus dem Ovarium ein ebenso grosses Stückchen, implantierten aber in das Hirn dieser Tiere — in das gleiche Gebiet wie bei der vorigen Gruppe — ein Stückchen Lebergewebe. — Als biologischen Test der FSH-Sekretion benutzten wir die Uterusgewichtsreaktion.

In der FSH-Sekretion der intakten normalen Kontrolltiere und der mit intrahypothalamischer Lebergewebsimplantation behandelten experimentellen Kontrollgruppe bestand auf Grund des Uterusgewichtstestes keine wesentliche Abweichung ( $t = 0,9$ ;  $0,50 > p > 0,20$ ).

1. In den beiden Kontrollgruppen fanden wir zwischen dem Uterusgewicht der nach 50tägiger Versuchsdauer im Proöstrus und frühen Östrusstadium getöteten Ratten ( $472 \text{ mg} \pm 39$ ) bzw. den Uterusgewichtswerten der im Diöstrus getöteten Tiere ( $294 \text{ mg} \pm 19$ ) eine den normalen Verhältnissen entsprechende Abweichung. Demgegenüber wich das Uterusgewicht der Ratten mit intrahypothalamischem Ovariumimplantat, die nach gleicher Versuchsdauer im Proöstrus und frühen Östrusstadium getötet wurden ( $197 \text{ mg} \pm 2$ ) — mit einer Ausnahme — vom Uterusgewicht der in dieser Gruppe im Diöstrusstadium getöteten Tiere ( $186 \text{ mg} \pm 7$ ) kaum (um 11 mg) ab. In dieser Versuchsgruppe trat also im Vergleich zum Uterusgewicht im Diöstrus die beträchtliche Uterusgewichtserhöhung im Proöstrus und frühen Östrus nicht ein, die beim normalen Tier im Proöstrus — parallel mit ständig zunehmender FSH-Sekretion — durch

den steigenden Follikelhormonspiegel produziert wird und die auch bei den beiden Kontrollgruppen beobachtet werden kann. — Diese Erscheinung zeigt, dass auch die minimale Follikelhormonwirkung des intrahypothalamischen Ovariumimplantats durch *unmittelbare* Wirkung auf die sexualsteroidempfindlichen Strukturen genügte, um die FSH-Sekretion der Hypophyse zu hemmen.

2. Aus den mitgeteilten Uterusgewichtswerten geht deutlich hervor, dass das proöstrische und frühöstrische (welche Zyklusstadien der stärksten FSH-Wirkung entsprechen) Uterusgewicht der Tiere mit intrahypothalamischem Ovariumimplantat beinahe um 100 mg niedriger ist als das Uterusgewicht im Diöstrus der normalen und experimentellen Kontrollen, obwohl das letztere Zyklusstadium einer erheblich schwächeren FSH-Aktivität entspricht. Auffallend ist ferner, dass das Uterusgewicht der Kontrollgruppen im Proöstrus und frühen Östrus zweieinhalbmal höher ist als das der Tiere mit intrahypothalamischem Ovariumimplantat.

3. Unabhängig vom Zyklusstadium ist der Mittelwert des Uterusgewichts der Ratten mit intrahypothalamischem Ovariumimplantat ( $212 \text{ mg} \pm 27$ ) signifikant niedriger, als der der intakten normalen Kontrollen ( $411 \text{ mg} \pm 41$ ;  $t = 4,5$ ;  $p < 0,01$ ) bzw. als das der experimentellen Kontrollen mit intrahypothalamischem Lebergewebsimplantat ( $355 \text{ mg} \pm 43$ ;  $t = 3,1$ ;  $p > 0,01$ ).

Die Versuchsergebnisse ergaben demnach, dass der minimale lokale Östrogen-effekt des intrahypothalamischen Ovariumimplantats auf die FSH-Sekretion der Hypophyse eine Hemmungswirkung ausübt, was unsere Annahme über die im vorderen Teil des Hypothalamus lokalisierten sexualsteroidempfindlichen Strukturen zu bestätigen scheint.

J. ANTAL, A. G. B. KOVÁCH, M. IRÁNYI und GY. GOSZTONYI  
PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **ACTH- und Cortisonempfindlichkeit hypothalamuslädierter Tiere**

Aus der Literatur kennen wir verschiedene Angaben über die hypothalamische Regulation des Hypophysen-Nebennierensystems, doch besteht in der Frage der Lokalisation keine einheitliche Auffassung. In früheren Untersuchungen an zahlreichen Tieren hatten wir nachgewiesen, dass die Aktivierbarkeit des Hypophysen-Nebennierensystems bei der Ratte am wirksamsten durch die Läsion des medialen Abschnitts der Regio supraoptica (N. suprachiasmaticus, N. filiformis und N. paraventricularis) gehemmt wird. Durch vorliegende Untersuchungen trachteten wir den Mechanismus der Erscheinung zu klären.

Die Versuche wurden an durchschnittlich 150 g schweren Rattenmännchen eigener Zucht vorgenommen. Die Aktivierbarkeit des Hypophysen-Nebennierensystems untersuchten wir mit dem Eosinopenie- und Nebennierenaskorbin-säuretest. Die Eosinopeniereaktion wurde mit s. c. gegebenem Adrenalin ( $50 \mu\text{g}$ ),

i. p. verabreichtem ACTH (0,1—0,2 IE) und s. c. verabfolgtem Cortison (400—500  $\mu\text{g}$ ) ausgelöst. Die Senkung des Nebennierenaskorbinsäuregehalts untersuchten wir durch s. c. Verabreichung (300  $\mu\text{g}$ ) bzw. in die Hypophyse gegebenes (2,5—50  $\mu\text{g}$ ) Adrenalin sowie durch i. p. verabfolgtes ACTH (0,05 IE).

Wir stellten fest, dass die Eosinopenie und die Ascorbinsäureverarmung bei hypothalamuslädierten Tieren auf Wirkung des exogenen ACTH wesentlich gehemmt in Erscheinung tritt. Dieselben Tiere zeigten indessen trotz der Hypothalamusläsion nach Cortison normale Eosinopenie.

Die folgenden Versuche zeigten im Falle der Gruppierung nach der Lokalisation der Läsionen, dass die die Nebennierenrinde aktivierende Wirkung des ACTH im Falle der Läsion der supraoptischen und mamillären Regionen ausbleibt. Durch die Läsion der anderen Gebiete wird die durch ACTH hervorgerufene Eosinopenie nicht beeinflusst.

Teilen wir die mit Cortison durchgeführten Versuche nach der Lokalisation auf, können wir feststellen, dass bei allen Läsionen eine normale Reaktion stattfindet.

Der in der Eosinopeniereaktion von ACTH und Cortison in Erscheinung tretende Unterschied spricht für eine veränderte Empfindlichkeit der Nebenniere nach Hypothalamusläsion.

E. KOKAS und J. KURUCZ

STAATLICHES KORÁNYI-TUBERKULOSEINSTITUT, BUDAPEST

## **Wirkung der Hypothalamusläsion auf Arbeitsleistung und Nebenniere**

In vorangegangenen Versuchen hatten wir festgestellt, dass nach anhaltendem Schwimmen von Ratten das Nebennierengewicht der Versuchstiere beträchtlich zunimmt, sich gleichzeitig die funktionelle Zone der Rinde verbreitet und der Lipoidgehalt der Nebennierenrinde vermehrt wird (Arbeitshypertrophie). In vorliegenden Untersuchungen ermitteln wir die Wirkung anhaltenden Schwimmens auf den Zustand der Nebennierenrinde bei Meer-schweinchen. Ferner untersuchten wir die Wirkung einer Mikroläsion der vorderen Hypothalamusregion auf die Arbeitsleistung und Nebenniere der Tiere. Die Versuche wurden an 30 Tieren durchgeführt, bei 17 dieser Tiere nahmen wir sie mit dem stereotaktischen Apparat der Regio supraoptica bzw. Tuberregion vor. Die Läsionen wurden am Ende des Versuches histologisch lokalisiert. Die Tiere teilten wir in 4 Gruppen ein: je eine Gruppe der Kontroll- und Hypothalamuslädierten Tiere liessen wir 24 Tage hindurch täglich eine immer längere Zeit — bis zur Erschöpfung schwimmen. Die beiden anderen Gruppen dienten als normale bzw. hypothalamuslädierte Kontrollen. Bei Versuchsende wurden

die Tiere getötet, ihr Nebennierengewicht festgestellt und aus den Nebennieren mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte bzw. zur Lipoidbestimmung Gefrierschnitte hergestellt. Die Doppelbrechung der Lipoide von nach einem speziellen Verfahren vorbereiteten, gleichmässig dicken Nebennierenrindenschnitten wurde photoelektrisch auch quantitativ registriert.

Ergebnisse: 1. Nach Hypothalamusverletzung wird die Arbeitsleistung der Tiere herabgesetzt; *a*) von 10 schwimmenden Kontrolltieren sind bis zum Versuchsende 4 eingegangen, *b*) von 10 hypothalamuslädierten Tieren gingen dagegen 7 ein, *c*) von 6 hypothalamuslädierten, aber nicht schwimmenden Tieren haben wir kein einziges verloren. 2. Durch anhaltendes Schwimmen wird das Nebennierengewicht der Meerschweinchen wesentlich erhöht, die funktionelle Zone der Rinde verbreitert, also die die Doppelbrechung aufweisende Gesamtlipoidmenge der Rinde vermehrt, doch nehmen die im Gesichtsfeld gleicher Grösse erscheinenden Lipoidteilchen verhältnismässig ab und sind stellenweise von grober Dispersität. 3. Durch die Hypothalamusläsion allein wird das Gewicht der Nebenniere erhöht, aber in viel geringerem Ausmass als durch das Schwimmen. Die funktionelle Rindenzone wird grösser, doch nimmt die in einem Gesichtsfeld erscheinende Lipoidmenge — im Gegensatz zu der der schwimmenden Tiere — ebenfalls zu und ist im allgemeinen von grober Dispersität. 4. Bei hypothalamuslädierten Tieren zeigt das vermehrte Nebennierengewicht auf Wirkung des Schwimmens nur geringe weitere Zunahme, und das morphologische Bild der Rinde bildet einen Übergang vom Nebennierenrindenbild der hypothalamuslädierten, im Ruhezustand befindlichen Tiere zu dem der nicht lädierten schwimmenden Meerschweinchen. Diese Feststellung lässt sich jedoch nicht eindeutig bewerten, da sie sich auf die Nebennierenrinde der im Laufe der Versuche zu verschiedenen Zeitpunkten eingegangenen Tiere bezieht.

Schlussfolgerungen: Die bei unseren Versuchen angewandte physikalische Belastung bringt bei Meerschweinchen hochgradige Nebennierenrindenhyperplasie zustande, die wahrscheinlich mit gesteigerter Exkretion der Rindenhormone einhergeht. Die Nebenniere passt sich der erhöhten Inanspruchnahme an. Die bilaterale Mikroläsion der vorderen Hypothalamusregion führt Nebennierenrindenhyperplasie herbei, doch werden hier die Lipoide in den Rindenzellen in gröberer Dispersität gespeichert. Diese morphologische Feststellung zeigt — unter Berücksichtigung unserer funktionellen Untersuchungsergebnisse — die verminderte Adaptationsfähigkeit der Nebennierenrinde an. Die durch gesteigerte physikalische Belastung bedingte Adaptationsfähigkeit des Hypophysen-Nebennierenrindensystems wird also durch die Mikroläsion der vorderen Hypothalamusregion in negativer Richtung beeinflusst.

GY. SZALAY, E. ENDRÓCZI und S. KOVÁCS  
 PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## **Einfluss der Hypothalamusläsion auf die Entwicklung des neugeborenen Tieres**

Das somatische Wachstum und die Entwicklung der inneren Organe wurden an neugeborenen Ratten und Hunden untersucht. Am 2.—6. Tage nach der Geburt nahmen wir mit dem modifizierten stereotaxischen Apparat am ventralen und kaudalen Gebiet des Hypothalamus Elektrokoagulation vor. Die in der *R. hypothalamica ant.* vorgenommene Läsion, die auf das supraoptische Gebiet lokalisiert war, führte zu hochgradiger somatischer Beeinträchtigung, welche sowohl im Körpergewicht wie im Längenwachstum zum Ausdruck kam. Ähnlicherweise nimmt der absolute Gewichtswert der inneren Organe stark ab, während der relative Wert (Organkörper-Gewichtsquotient) normal bleibt. Eine funktionelle Veränderung lässt sich weder in der Nebenniere noch in der Schilddrüse nachweisen. Durch gleichzeitige Verabreichung von adrenocorticotropem und thyreotropem Hormon wurde die Hemmung der somatischen Entwicklung und die der inneren Organe nach Hypothalamusläsion nicht beeinflusst. Die Elektrokoagulation der *R. hypothalamica post.* führt in der somatischen Entwicklung keine Veränderung herbei. Bei den inneren Organen wurde sowohl im absoluten wie relativen Wert in der Entwicklung der Leber und Nebenniere ausgeprägte Hemmung festgestellt. Nach der Läsion der ventralen Hypothalamusregion verfügen die Tiere über normale somatische Reflexe, während das Öffnen der Augen und Ohren verzögert ist. Die Auswertung der experimentellen Angaben erfolgte am 18.—21. Tage nach der Operation. Es wird angenommen, dass die nach der Läsion des ventralen Hypothalamus eintretende Entwicklungshemmung auf eine Regulationsstörung des Wachstumshormons zurückgeführt werden kann.

A. TIGYI, K. LISSÁK, E. MIRISZLAI und K. KIS  
 PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## **Die Bedeutung der vegetativen Repräsentation des Dienzephalons im Zustandekommen des Vagustodes**

Wir untersuchten die auf Reizung der dienzephalen Regionen mit dem modifizierten HORSLEY—CLARKSchen stereotaxischen Apparat bei zervikal vagotomisierten Hunden eintretenden vasomotorischen und respiratorischen Reaktionen in verschiedenen postoperativen Perioden. Beim Vergleich der nach Vagotomie auftretenden Reaktionen mit den Befunden bei normalen Tieren waren drei charakteristische Stadien zu beobachten. Im ersten Stadium, das im allgemeinen auf den 1.—2. Tag nach der Operation fällt, stimmen die vaso-

motorischen und respiratorischen Reaktionen auf die Reizung vollkommen mit denen der normalen Tiere überein. In der zweiten bzw. der Erschöpfung vorangehenden Periode entstehen kennzeichnende inverse Reaktionen. Die bei normalen Tieren beobachteten vasomotorisch-depressorischen Gebiete zeigen Pressoraktivität, und auf dem Gebiet des ganzen Dienzephalons ist die Dominanz der Atemfrequenz wahrnehmbar.

Im dritten oder Erschöpfungsstadium steigt die Reizschwelle der vom Dienzephalongebiet auslösbaren respiratorischen und vasomotorischen Reaktionen beträchtlich. Bezeichnend ist ferner die hochgradige Reaktionsunfähigkeit des vasomotorischen Systems, indem von Gebieten, die bei normalen Tieren ausgeprägte vasomotorische Repräsentation zeigen, Blutdruckveränderungen nicht ausgelöst werden können und auch die auslösbaren Reaktionen in erster Linie nur aus dem Mesenzephalon und von einzelnen Hypothalamusregionen zu gewinnen sind. Die Blutdruckwerte der Tiere verändern sich ungefähr in Übereinstimmung mit den einzelnen Stadien: dem 1. Stadium entsprechend ist im grossen Kreislauf 15—20%ige, im 2. und 4. Stadium 40—60%ige Blutdrucksenkung festzustellen. Nachdem auf Grund unserer früheren Ergebnisse eine Mitwirkung der laryngealen, gastrointestinalen und pulmonalen Faktoren im Zustandekommen des Vagustodes ausgeschlossen erscheint, setzen wir auf Grund unserer Resultate voraus, dass der Vagustod die Folge der Insuffizienz des vasomotorischen Systems ist und diese Insuffizienz auf eine Störung im Gleichgewichtszustand der Vagusafferentation und der dienzephalen vegetativen Reaktionen zurückgeführt werden kann.

E. ENDRÓCZI, GY. ILLEY und T. TOLNAI

PHYSIOLOGISCHES UND ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Beiträge zur neuralen und endokrinen Regulation des sexuellen Verhaltens

Auf dem Kongress 1955 der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft hatten wir mitgeteilt, dass auf Wirkung der Valeriansäure als Geruchsreiz bei der Katze in der folliculären Phase sämtliche Phasen des natürlichen Verhaltens reproduziert werden können. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde festgestellt, dass die Reaktion des Sexualhormons durch Behandlung mit Androgenhormon stark herabgesetzt wird. Ähnlicherweise nimmt die mit Östrogen und Geruchsreiz induzierte Reaktion des Verhaltens nach Thyreoidektomie ab oder hört ganz auf. Durch Thyroxin (täglich 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) wird die ursprüngliche Reaktionsbereitschaft in wenigen Tagen wiederhergestellt. Es konnte festgestellt werden, dass nach partieller Entfernung der Hirnrinde in der induzierten sexuellen Reaktion eine Veränderung nur durch Ausschaltung der frontalen vegetativen Regionen herbeigeführt wird. Nach Entfernung dieser Region

nimmt die sexuelle Reaktion stark zu und geht im Gegensatz zu den Verhältnissen beim normalen Tier spontan, ohne mechanischen Reiz, nur auf Wirkung des Geruchsreizes auch periodisch vor sich. Eine ähnliche Änderung trat nach Läsion der ventralen Kerngruppen des Hypothalamus, so des paraventriculären Feldes ein, die mit der Zerstörung des Septum pellucidum verbunden war. Durch die Läsion der kaudalen Hypothalamuskerngruppen wurde der Ablauf der sexuellen Reaktion nicht beeinflusst. Es wird angenommen, dass die fronto-hypothalamischen Verbindungen in der Ausgestaltung des sexuellen Verhaltens eine funktionelle Einheit bilden.

K. THURÁNSZKY und CS. CSETRY  
PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### Hypothermie und intravasale Aggregation (Sludge)

Als »sludging« wird die Erscheinung bezeichnet, bei der die roten Blutkörperchen des kreisenden Blutes nicht gleichmässig verteilt, sondern zu kleineren und grösseren Aggregaten zusammengeballt zirkulieren. Die Bedeutung der intravasalen Aggregation, die Ursachen ihrer Entstehung, die Zusammenhänge zwischen Blutdruck, Strömungsgeschwindigkeit und »sludge« hatten wir bereits in einer früheren Mitteilung besprochen (K. THURÁNSZKY und Cs. CSETRY, 1955). Dort führten wir auch die wichtigeren Literaturangaben über den »sludge« an.

In weiteren Versuchen untersuchten wir die Zusammenhänge zwischen intravasaler Aggregation und Hypothermie. Wir verwendeten die schon früher mitgeteilte Methode von THURÁNSZKY, die im wesentlichen darin besteht, dass sie die unmittelbare mikroskopische Untersuchung des retinalen Kreislaufs der Versuchstiere ermöglicht. Die Methode wurde derart vervollkommenet, dass der retinale Kreislauf in 100facher Vergrösserung mit 1/5000 Sek. Expositionszeit photographiert und auf diese Weise die »sludge«-Phänomene objektiv dokumentiert werden können.

Für die Versuche wurden 40, 2—3 kg schwere Katzen verwendet. In Chloralose-Urethannarkose wurde — wobei wir darauf achteten, dass die Temperatur der Tiere nicht gesenkt werde — mit Azetylcholin-Tropfinfusion bzw. Vagusreizung der Blutdruck für 5 Minuten reversibel auf 40 mm Hg herabgesetzt und die sich entwickelnde intravasale Aggregation photographiert. Bei einer anderen Tiergruppe umgaben wir die in Narkose befindlichen Katzen mit Eis und warteten ab, bis der Blutdruck als Folge der Hypothermie auf 40 mm Hg sank. Hiernach wurden erneut photographische Aufnahmen gemacht. Im weiteren führten wir nach i. v. Verabreichung von Largactil-Dolantin-Chloralose-Urethan ebenfalls mit Eis Hibernation herbei, bis der

Blutdruck auf 40 mm Hg fiel. Hiernach wurden die Retinagesfäße wiederum photographiert.

In vier Versuchen gingen wir so vor, dass wir beim selben Tier den retinalen Kreislauf photographierten, als der Blutdruck auf Wirkung von Azetylcholin bzw. Vagusreizung auf 40 mm Hg gesunken war, worauf wir die Infusion bzw. Reizung unterbrachen und abwarteten, bis der Blutdruck auf den Ausgangswert zurückkehrte. Hiernach wurden die Tiere mit Eis abgekühlt und die Retinagesfäße bei 40 mm Hg Blutdruck photographiert.

In sämtlichen Versuchen ging sowohl aus den mikroskopischen Beobachtungen wie den Photoaufnahmen eindeutig hervor, dass die infolge der Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit auftretende intravasale Aggregation von der Hypothermie herabgesetzt wird. In Hypothermie (25° C Rektaltemperatur) ist der Kreislauf in den Retinakapillaren bei niedrigem Blutdruck (40 mm Hg) wesentlich besser, die rote Blutkörperchenkonzentration höher als bei normaler Temperatur und gleichem Blutdruck. Dies ist auf die Hemmungswirkung der Hypothermie auf die intravasale Aggregation zurückzuführen. Nach der neueren Literatur ist die »sludge«-Bildung auch in pathologischer Hinsicht von grosser Bedeutung, so dass sich unsere Beobachtungen sicherlich auch in der Therapie verwerten lassen.

J. PÓRSZÁSZ, GY. SUCH und K. PÓRSZÁSZ-GIBISZER  
PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### **Interozeptive zirkulatorische und respiratorische Chemoreflexe**

Die grosse Bedeutung der interozeptiven Reflexe in der Adaptation von Atmung und Kreislauf ist bekannt. Die Eigentümlichkeiten dieser Reflextypen und ihre Dynamik sind jedoch bis heute ziemlich ungenügend geklärt. Da wir bei unseren bisherigen Untersuchungen nachweisen konnten, dass Capsaicin die an der Regulation von Atmung und Blutkreislauf teilnehmenden Interozeptoren stark reizt (J. PÓRSZÁSZ, L. GYÖRGY, K. PÓRSZÁSZ-GIBISZER, 1955), schien die Annahme berechtigt, dass wir in diesem Mittel über eine Substanz verfügen, die wir bei der weiteren Arbeit verwenden und so die mit dem Herauspräparieren verschiedener afferenter Fasern verbundenen operativen Eingriffe vermeiden können.

Zur Lösung der hier angedeuteten Probleme mussten zuerst die Lokalisation der Rezeptoren der von Capsaicin ausgelösten Kreislaufs- und Atmungsreflexe und der Typus dieser Rezeptoren ermittelt werden.

Die Versuche wurden an 33 Hunden in Morphin—Chloralosenarkose vorgenommen.

### Ergebnisse

1. 8—12 Stunden hindurch alle 10 Minuten wiederholt i. v. gegebene Capsaicinmengen von 10—20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  verursachen keine Tachyphylaxie, die Tiere zeigen stets die typische dreifache Reaktion (Blutdrucksenkung, Bradykardie, Apnoe). Durch Steigerung der Narkosentiefe (z. B. mit Intranarcon) wird die dreifache Reaktion herabgesetzt bzw. im extremen Fall auch aufgehoben.

2. Durch Abkühlung der Vagi auf 8—10° C wird die dreifache Reaktion aufgehoben.

3. Nach unseren unter Röntgenkontrolle durchgeführten Herzkatheterisierungsversuchen hat die dreifache Reaktion ihren optimalen Sitz im Verzweigungsgebiet der Art. pulmonalis. Das in den nach der Verzweigung gelegenen Abschnitt gegebene Capsaicin löst keinerlei Wirkung aus, so dass sich also dort keine capsaicinempfindlichen Rezeptoren befinden. Auch mit Veratrin erzielten wir ähnliche Resultate (Veratrinum puriss. Merck).

4. Das Verzweigungsgebiet der Art. pulmonalis wird von beiden Vagi innerviert. Es besteht die Möglichkeit, dass sich hier ein nicht nur funktionell, sondern auch — zumindest hinsichtlich der Innervation — morphologisch einheitliches Gebiet befindet.

5. Das in die Aorta ascendens, ferner in den Sinus caroticus gegebene Capsaicin führt ebenfalls Blutdrucksenkung, Bradykardie, Apnoe herbei, d. h. eine Reflexreaktion, die nicht für die Erregung von Chemo-, sondern Pressorezeptoren charakteristisch ist.

6. Die Erregung der Pressorezeptoren wird auch noch dadurch bewiesen, dass Capsaicin nach Blockade der Chemorezeptoren des Glomus caroticum mit Essigsäure, wo Nikotin bereits völlig wirkungslos ist, die typische dreifache Reaktion auch weiterhin auslöst. Diese Erregung der Pressorezeptoren lässt sich durch ihre Behandlung mit Kokain aufheben.

7. Der Blutdruck in der Art. pulmonalis wird durch Capsaicin in der Mehrzahl der Fälle herabgesetzt. Mitunter ist die Erhöhung der Pulsamplitude zu beobachten. Diese Erscheinungen sind jedoch keinesfalls Ursachen, sondern nur Folgen der dreifachen Reaktion.

8. Gegen die Erregung der Chemorezeptoren zeugt auch die Tatsache, dass Capsaicin, in das durchströmte Ggl. cervicale sup. der Katze gegeben, dessen Erregung nicht herbeiführt, so dass die Membrana nictitans nicht retrahiert wird. Capsaicin hat demnach keine nikotinartigen Eigenschaften.

### Schlussfolgerungen

1. Auf Grund der mit Capsaicin gewonnenen Resultate besteht die grosse Wahrscheinlichkeit, dass die dreifache Reaktion eine Folge des Reizzustandes ein und desselben Rezeptortyps (Pressorezeptor) ist, während laut DAVES

und COMROE (1954) die mit Chemikalien zustande gebrachte Triade von verschiedenen Rezeptoren ausgeht.

2. Die Venae pulmonales enthalten keine auf Capsaicin reagierenden Rezeptoren.

3. Die capsaicinbedingte Triade ist wesentlich stärker als die durch die physiologischen Blutdruckveränderungen herbeigeführte, weshalb es möglich sein dürfte, mit ihrer Hilfe die Reizungsprozesse der Pressorezeptoren unter verhältnismässig einfachen Bedingungen zu untersuchen.

E. HETÉNYI, E. SZÜCS und I. WENT  
PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### **Analyse der biphasischen Wirkung des Adrenalins an künstlich durchströmten hinteren Extremitäten von Hunden**

In früheren Versuchen hatten wir an künstlich durchströmten hinteren Extremitäten von Säugetieren wiederholt die biphasische — pressor und depressor — Wirkung des Adrenalins beobachtet. Es wurde festgestellt, dass während der nach Adrenalin eintretenden Dilatatorwirkung aus näher unbekanntem Strukturen Azetylcholin mobilisiert wird; die »umgekehrte« vaskuläre Adrenalinwirkung wird auf diese Azetylcholinmobilisierung zurückgeführt. Die bei unseren früheren Versuchen angewandte Methodik gestattete nicht die eingehendere Analyse des Mechanismus der auf Adrenalinreiz eintretenden Antagonistenmobilisierung. Im Laufe des letzten Jahres konstruierten wir eine Zeitordinatenschreiber-Einrichtung, durch deren Anwendung die Registrierungsfehler der Perfusionsversuche stark vermindert und unsere Methode auch in anderer Hinsicht verfeinert wurde. Als Perfusionsflüssigkeit diente eine 5—10% gewaschene Hundebutkörperchen enthaltende Locke-Lösung. Die Versuche ergaben folgende Resultate:

1. Durch Verabreichung von 0,5—20  $\mu\text{g}$  Adrenalin in die A. femoralis wurde in der überwiegenden Mehrzahl der Versuche biphasische Wirkung erzielt. Bei Anwendung der verbesserten Registriermethode wurde jedoch festgestellt, dass der bekannten vasokonstriktischen Adrenalinwirkung bei den meisten Versuchen die »umgekehrte« vasodilatatorische Wirkung vorangeht.

2. Die konstriktorische Wirkung lässt sich mit Ergotamin aufheben; auf die dilatatorische Adrenalinwirkung ist Ergotamin ohne Einfluss.

3. Cholinesterasehemmende Mittel (DFP, Tetraäthylpyrophosphat, Eserin) steigern die Depressorwirkung nach Adrenalingabe; dies steht mit unserer früheren Feststellung in Einklang, wonach die umgekehrte Wirkung durch Freiwerden von Azetylcholin verursacht wird.

4. Durch Botulinus-Toxin wird die dilatatorische Adrenalinwirkung aufgehoben; die üblichen Parasympatholytika (Atropin, Skopolamin) beeinflussen

diese Wirkung weniger oder überhaupt nicht. In der Azetylcholinmobilisierung scheinen also spezielle cholinerge Nervenendigungen eine Rolle zu spielen, die sich mit Sicherheit nur durch Botulinustoxin, nicht aber durch die üblichen Parasympatholytika blockieren lassen.

5. Von intraarteriell gegebenem Hexamethonium wurde die Depressorwirkung des Adrenalins aufgehoben, zum Zeichen dafür, dass an der Azetylcholinmobilisierung auch hexamethoniumempfindliche periphere Elemente mitwirken.

6. An mit Antihistaminika behandelten Präparaten tritt die umgekehrte, dilatatorische Wirkung des Adrenalins unverändert in Erscheinung.

Als Angriffspunkte des chemischen Reizes im Mechanismus der auf Adrenalinwirkung erfolgenden Acetylcholinmobilisierung können einerseits die hexamethoniumempfindlichen peripheren ganglionären Strukturen, andererseits die speziell gegen Botulinustoxin empfindlichen cholinergen Nervenendigungen bezeichnet werden.

E. SZÜCS, E. HETÉNYI und I. WENT

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Untersuchung der auf Adrenalin eintretenden Vasodilatation an denervierten Extremitäten

Im vorangegangenen Vortrag wurde darauf hingewiesen, dass die »umgekehrte« (dilatatorische) Adrenalinwirkung an den künstlich durchströmten hinteren Extremitäten von Hunden gewöhnlich vor der bekannten Pressorwirkung auftritt. Es wurde im weiteren der Einfluss der mit Ischiadicusdurchtrennung und abdominaler Sympathektomie durchgeführten Denervation auf diese primär auftretende vasodilatatorische Wirkung des Adrenalins — zusammen mit einigen Problemen der Denervationsüberempfindlichkeit, die im Laufe der früheren, mit weniger vollkommener Methodik vorgenommenen Versuchen nicht eindeutig geklärt werden könnten — näher untersucht. Diese Beobachtungen lassen sich folgendermassen zusammenfassen:

1. Die Adrenalinüberempfindlichkeit der denervierten Seite kommt nach dem 4. Tag zur Entwicklung und hält 70—80 Tage an.

2. Die Denervationsüberempfindlichkeit tritt nicht nur in einer exzessiven Pressorwirkung des Adrenalins in Erscheinung, sondern — vom 15.—20. Tage nach der Denervation beginnend — nimmt auch die der Pressorreaktion vorangehende, rasch verlaufende dilatatorische Adrenalinwirkung auf der denervierten Seite zu.

3. In der Überempfindlichkeitsperiode (etwa vom 5.—80. Tage nach der Denervation) lässt sich die der Pressorreaktion vorangehende, rasch verlaufende dilatatorische Wirkung auf der innervierten Seite mit Hexamethonium aufhe-

ben, auf der denervierten Seite hingegen nicht (bekanntlich können die dezentralisierten Ganglien mit Hexamethonium nicht gelähmt werden).

4. Abdominale Sympathektomie und Ischiadicusdurchtrennung hatten auf die auf Adrenalin eintretenden vaskulären Reaktionen denselben Einfluss.

5. Die Versuchsergebnisse weisen darauf hin, dass die der Pressorwirkung des Adrenalins vorangehende, rasch abklingende und sich auf dem denervierten Gebiet verstärkt manifestierende dilatatorische Reaktion auf die an die Funktion der hexamethoniumempfindlichen peripheren Ganglien gebundene gesteigerte Acetylcholinmobilisierung zurückgeführt werden kann. Aus dieser Beobachtung ergeben sich neue Gesichtspunkte für die Erklärung des Entstehungsmechanismus der Denervationsüberempfindlichkeit.

E. KISS und M. SZENTIVÁNYI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Über den segmentalen Ursprung der durch das Ganglion stellatum verlaufenden präganglionären sympathischen Fasern

Im Zusammenhang mit früheren Versuchen hatten wir darauf hingewiesen, dass sich die bei der Reizung einzelner Herzäste des Ggl. stellatum beobachtete herzstimulierende bzw.-hemmende Wirkung mit Hexamethonium aufheben lässt, was dafür spricht, dass durch das Ggl. stellatum auch Fasern verlaufen, die als präganglionäre Fasern ihre Synapsen in den intrakardialen sympathischen und parasympathischen Ganglien bilden. Da diese Fasern in ihrem peripheren Verlauf keinerlei anatomische Gesetzmässigkeit aufweisen, sondern in den verschiedenen Herznerven mit anderen, meist postganglionären Fasern vermischt vorkommen, untersuchten wir, ob im zentralen Ursprung dieser Fasern irgendeine Gesetzmässigkeit beobachtet werden kann.

Die Untersuchungen wurden an Katzen vorgenommen. Nach Entfernung der hinteren Wirbelbogen wurde das Rückenmark im  $C_8T_5$ -Abschnitt freigelegt und sodann nach Öffnung der Dura und Durchtrennung der hinteren Wurzel im  $C_8T_5$ -Abschnitt auf die vorderen Wurzeln fixierte Elektroden untergebracht. Hiernach legten wir das Tier wieder auf den Rücken und liessen nach Öffnung des Thorax durch eine in Höhe der 7. Rippe in die Aorta gebundene Kanüle das Herz in situ mit oxygenisierter Locke-Lösung durchströmen. Sämtliche grosse Gefässe wurden unterbunden, lediglich die Arterienzweige, welche die Blutversorgung der Ggl. stellata sichern, blieben frei. Die Herztätigkeit wurde mechanisch registriert. Die einzelnen vorderen Wurzeln wurden im  $T_1T_5$ -Abschnitt mit Hilfe der vorher aufgelegten fixierten Elektroden durch Rechteckimpulse mit 6 V Spannung und einer Frequenz von 20/sec jeweils gesondert gereizt. Die Reizung der in diesem Abschnitt befindlichen vorderen Wurzeln führte in den meisten Fällen zur Steigerung der Herztätigkeit.

Hiernach bepinselten wir das Ggl. stellatum mit 1—2%iger Nikotintartrat-Lösung. Nach der Bepinselung mit Nikotin blieb die herzstimulierende Wirkung nach Reizung der aus dem T<sub>3</sub>-Segment heraustretenden Wurzeln auch weiterhin erhalten, während die nach Reizung der anderen Wurzeln auftretende herzstimulierende Wirkung von der Nikotinbepinselung aufgehoben wurde. Hieraus schliessen wir, dass die aus dem T<sub>3</sub>-Segment kommenden Fasern ihre Synapsen nicht im Ggl. stellatum, sondern an der Peripherie, in den dort anwesenden sympathischen Ganglien bilden. Hierfür spricht die Tatsache, dass die nach Reizung von T<sub>3</sub> eintretende und nach Nikotinbepinselung verbleibende herzstimulierende Wirkung mit in das Herz eingebrachtem Hexamethonium aufgehoben werden kann. Der Umstand, dass sich diese herzstimulierende Wirkung des T<sub>3</sub>-Segments durch Exstirpation bzw. Dekonnektirung von Rückenmark des Ggl. stellatum aufheben lässt, deutet darauf hin, dass obige Fasern die Peripherie durch das Ggl. stellatum und nicht durch andere thorakale Ganglien erreichen.

Durch Reizung der aus den Segmenten T<sub>1</sub>T<sub>5</sub> stammenden vorderen Wurzeln lassen sich — ähnlich wie bei der Reizung der peripheren Akzelerantäste — am Katzenherzen auch Hemmungswirkungen auslösen. Da diese Hemmungswirkungen mit Nikotinbepinselung nicht aufgehoben werden können, während sie sich gleichzeitig mit Hexamethonium auslöschen lassen, ist anzunehmen, dass für diese solche Fasern verantwortlich sind, welche das Ggl. stellatum lediglich durchlaufen und ihre Synapsen in den parasymphatischen Ganglien des Herzens bilden. Diese hemmend wirkenden präganglionären Fasern entspringen nicht (wie die stimulierenden Fasern) aus einem Segment, sondern treten diffus aus mehreren Segmenten heraus.

M. SZENTIVÁNYI und E. KISS

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### Beiträge zur Innervation der Koronarien

In früheren Versuchen hatten wir nachgewiesen, dass der Sympathikus zu den in der Herzwand vorhandenen sympathischen und parasymphatischen Ganglien präganglionäre Fasern entsendet. Späterhin untersuchten wir die Rolle der präganglionären sympathischen Fasern in der Innervation der Koronargefäße. — Die Versuche wurden an Katzenherzen in situ mittels Durchströmung mit 10%iger, gewaschene Rinder- oder Hundeblytkörperchen enthaltender Locke-Lösung vorgenommen. Zwischen dem Perfusionsgefäß und der in die Aorta gebundenen Kanüle war ein Rotameter eingeschaltet, das die Koronariendurchströmung registrierte. Die Herztätigkeit wurde mechanisch aufgezeichnet. Die aus dem Ggl. stellatum heraustretenden Herzäste wurden mit Rechteckstromstößen, 6 V Spannung und einer Frequenz von 20/sec gesondert gereizt.

Bei der Reizung einzelner akzeleranter Äste liess sich die herzstimulierende Wirkung mit Hexamethonium aufheben, woraus — wie wir schon früher betonten — geschlossen werden kann, dass der Nerv überwiegend zu den sympathischen Herzganglien verlaufende präganglionäre Fasern enthält. Die bei Reizung dieser Fasern auftretende Konstriktion der Koronargefässe konnte mit Hexamethonium ebenfalls aufgehoben werden. Die konstriktorische Wirkung trat auf, auch wenn durch Herabsetzung der Stromstärke und Frequenz erreicht wurde, dass die Herztätigkeit während der Reizung unverändert blieb. Hieraus schliessen wir, dass die gereizten Fasern zu den Koronarien direkte vasokonstriktorische Impulse liefern.

Durch Perfusion von Ergotamin in der Konzentration  $5 \cdot 10^{-6}$  wurde die vasokonstriktorische Wirkung in allen Fällen aufgehoben.

Bei der Reizung einer anderen Gruppe der sympathischen Herznerven tritt eine Dilatation der Koronarien in Begleitung einer herzhemmenden Wirkung auf. Beide Wirkungen lassen sich mit Hexamethonium aufheben, was darauf hindeutet, dass diese Nerven präganglionäre Fasern enthalten, die durch die intrakardialen parasympathischen Ganglien primäre gefässerweiternde Impulse für die Koronarien liefern.

Die bei der Reizung einer dritten Fasergruppe festzustellende Durchströmungszunahme tritt stets im Zusammenhang mit der Funktionssteigerung auf und lässt sich weder mit Ergotamin noch Hexamethonium beeinflussen. Diese Dilatation beruht wahrscheinlich auf der kapillarerweiternden Wirkung frei werdender Metaboliten und ist auf die Reizung postganglionärer, direkt zum Herzmuskel verlaufender Fasern zurückzuführen.

M. FÖLDI, A. G. B. KOVÁCH, P. ROHEIM, M. PAPP und E. KOLTAY

I. KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN, PATHOPHYSIOLOGISCHE ABTEILUNG DES FORSCHUNGSINSTITUTS FÜR EXPERIMENTELLE MEDIZIN DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN UND PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Über die vom ADH unabhängige Wirkung der intracarotisch gegebenen hypertonischen NaCl-Lösung auf die Nierenfunktion

Unlängst hatten wir nachgewiesen, dass die arterielle oder stagnierende Hypoxie des vom Rumpf bezüglich des Kreislaufs völlig isolierten, mit diesem lediglich in neuraler Verbindung stehenden Zentralnervensystems am Hund zu verringerter Natriumausscheidung führt.

Mit vorliegenden Untersuchungen wünschten wir die Frage zu klären, ob zentral verabreichtes NaCl eine vom ADH unabhängige volumenregulatorische Wirkung besitzt.

Bei unseren Versuchen liessen wir den Kopf des Akzeptortieres nach Unterbindung der Arteriae und Venae vertebrales und der spinalen Venen

durch die Arteriae carotis und Venae jugulares mit dem Blut des Donatortieres durchströmen. Nach Herbeiführung des gekreuzten Kreislaufs warteten wir anderthalb Stunden ab; in dieser Zeitspanne wurde das im Körper des Akzeptortieres anwesende ADH abgebaut, und die Diurese erreichte einen den Ausgangswert wesentlich übersteigenden Wert; währenddessen wurden Kontroll-Clearanceperioden aufgenommen. Hiernach infundierten wir in den Gummischlauch, in dem das arterielle Blut zum Kopf des Akzeptortieres strömte, im allgemeinen eine halbe Stunde lang je Minute 4 ml 10%ige NaCl-Lösung. Nach Beendigung der Infusion nahmen wir noch einige weitere Clearanceperioden auf. In einigen Versuchen spritzten wir nur 10 ml 2,5%ige NaCl-Lösung während 5 Minuten ein.

Die Glomerularfiltration wurde mit endogener Kreatinin-Clearance bzw. mit Inulin-Clearance gemessen, Natrium und Kalium mit dem Flammenphotometer bestimmt. Die durch das Hirn strömende Blutmenge ermittelten wir mit einem Rotameter, den Blutdruck mit einem Quecksilbertonometer.

Wir stellten fest, dass auf Wirkung der zentralen Hypersalämie die Natriumausscheidung und Natriumkonzentration im Harn ohne Erhöhung des Serumnatriumspiegels unabhängig vom ADH statistisch signifikant zunahm. In mehreren Fällen stieg die Natriumausscheidung bei unveränderter Natriumfiltration auf das Mehrfache. Dies zeugt für den tubulären Ursprung des Effekts.

Á. FEKETE, P. FOLLMANN und É. MARKEL  
PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Die Nierenfunktion chronisch-spinaler Hunde

In einer Versuchsserie durchtrennten wir in Morphin-Äthernarkose das Rückenmark von Hunden in den oberen Rückensegmenten und untersuchten sodann wochenlang die Nierenfunktion teils im unbelasteten Zustand, teils nach verschiedenen Belastungen.

Bei regelmässiger Katheterisierung blieb der Serumkreatininspiegel der Tiere normal. Nach Durstenlassen reagiert der chronisch-spinale Hund mit ebenso umfangreicher Wasserkonservierung wie der normale. Hingegen ist die Na-Ausscheidung im Vergleich zur normalen wesentlich erhöht. Da die Glomerularfiltration mit der der Kontrollserie identisch ist, muss für die gesteigerte Na-Ausscheidung die verminderte Na-Reabsorption verantwortlich gemacht werden.

Nach Wasserbelastung entspricht die Wasserdiurese-Reaktion im wesentlichen der normalen. Die erhöhte Na-Ausscheidung ist aber auch während der Wasserdiurese zu beobachten. Die Wasserentleerung erfolgt rascher als im Normalzustand, d. h. das spinale Tier entleert das eingeführte Wasser in kürzerer Zeit. Nach i. v. Belastung mit physiologischer Kochsalzlösung nimmt die

Na-Ausscheidung ähnlich wie im Normalzustand wesentlich zu. Während diese Steigerung jedoch im Normalzustand auch mit mässiger Filtrationserhöhung verbunden ist, nimmt die Filtration beim spinalen Tier nach Belastung nicht zu, so dass die Erhöhung der Na-Exkretion ausschliesslich zu Lasten der verminderten tubulären Reabsorption erfolgt.

Im chronischen spinalen Präparat ist die Innervation der Niere bis einschliesslich zum spinalen Niveau intakt. Unterbrochen sind jedoch die Bahnen, welche die Verbindung zwischen den oberen Abschnitten des Zentralnervensystems und der Niere gewährleisten. Die Unterbrechung dieser Bahnen führt demnach zu wesentlicher Verminderung der tubulären Na-Reabsorption, was als neuerlicher Beweis für die unmittelbare Neuroregulation der Tubulusfunktion gelten kann.

É. KISS, P. BÁLINT und ZS. SZALAY

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Weitere experimentelle Angaben über die Bewertbarkeit der Clearancemethoden

In der Literatur wird allgemein anerkannt, dass die plötzliche Zunahme bzw. Verminderung der Diurese mit der Erhöhung bzw. Senkung der Clearance-resultate einhergeht. Wir führen dies im allgemeinen auf den Totraumeffekt zurück. Im Rahmen unserer früheren Untersuchungen hatten wir festgestellt, dass die bei plötzlicher Diuresesenkung beobachteten niedrigeren Clearancewerte nicht real bewertet werden können.

In der vorliegenden Untersuchungsserie führten wir an Hunden durch mehrtägiges Durstenlassen Oligurie herbei und erhöhten dann die Diurese im Laufe des akuten Versuches durch die Infusion hypertotonischer Mannitlösung. In sämtlichen Perioden untersuchten wir die Inulin-, exogene Kreatinin- und PAH-Clearance und stellten parallel auf direktem Wege die durch die Niere strömende Plasmamenge fest. Aus theoretischen Überlegungen folgt, dass sich die durch die Niere strömende Plasmamenge aus der Teilung der Clearance jeder Substanz mit der Extraktion der betreffenden Substanz ergibt. Die so gewonnenen Werte verglichen wir mit der direkt gemessenen durchströmenden Plasmamenge.

Es wurde festgestellt, dass der mit der üblichen Clearancetechnik bestimmte RPF-Wert bei Oligurie (0,2 ml/min) nur einen Bruchteil des direkt gemessenen realen Wertes ergibt. Bei reichlicher Diurese (1,0 ml/min) stimmen die beiden Werte zufriedenstellend überein. Bei den dazwischenliegenden Diuresewerten (zwischen den Diuresegrenzen 0,21—1,00) nähert sich die durch Harnclearance bestimmte RPF allmählich dem realen Wert, und zwar am ausgeprägtesten bei der PAH- und am langsamsten bei der Inulin-Clearance.

Im Laufe der Untersuchungen stellten wir fest, dass die endogene Kreatinin-Clearance beim Hund mit der Adsorptionsmethode den gleichen Wert ergibt wie die Inulin-Clearance, aber bei Anwendung der POPPERSCHEN Methode niedrigere Werte zu beobachten sind.

A. HAJDU und ZS. B. MISIK

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **Wirkung von Novokain und Serpasil auf die Natriumexkretion**

An wachen Hunden untersuchten wir die Natriumausscheidung nach Infusion einer massiven Dosis physiologischer Kochsalzlösung. Bei einem Teil der Versuche kombinierten wir diese Infusion mit der i. v. Einführung von 0,015 g/kg Novokain. In den mit Novokain durchgeführten Versuchen war die Natriumexkretion bewertbar grösser als bei den Kontrollen.

In vorangegangenen Versuchen hatten wir festgestellt, dass die physiologische Salzinfusion beim Hund neben einer gerade noch bewertbaren geringen Zunahme der Glomerularfiltration zu sehr beträchtlicher Senkung der Na-Reabsorption führt. Bei den Novokainversuchen war die Filtrationssteigerung ebenso gross wie bei den Kontrollen, woraus wir schliessen, dass die Na-Ausscheidung erhöhende Wirkung des Novokains durch zunehmende Hemmung der tubulären Na-Reabsorption erzielt wird.

Im weiteren suchten wir zu klären, ob die Novokainwirkung einen zentralen oder peripheren Angriffspunkt hat. Auf Grund unserer Ergebnisse denken wir an einen zentralen Angriffspunkt, da 1. die durch Wasserbelastung ausgelöste Wasserdiurese von Novokain ebenso gehemmt wird wie von einer Reihe bekannter zentral wirkender Substanzen (z. B. Morphin, Nikotin usw.), 2. nach Novokainverabreichung am Tier Erscheinungen zu beobachten sind (Unruhe, Salivation usw.), die auf Erregung des Zentralnervensystems hinweisen und 3. auf Grund der bisherigen Untersuchungen die Natriumexkretion nach Verabreichung des sicher zentral wirkenden Serpasis ebenso zunimmt wie nach Novokain. Serpasil hemmt ebenfalls die Wasserdiurese.

G. HETÉNYI jun., M. FRÖHLICH

I. KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## **Wirkung des hohen Blutzuckerspiegels auf die Funktion der Nebenniere**

In früheren Untersuchungen hatte einer von uns nachgewiesen, dass am narkotisierten, pankreatektomierten Hund mit unterbundenem Ureter der durch zweistündige Glukoseinfusion erhöhte Blutzuckerspiegel nach Beendigung der Infusion 5 Stunden hindurch nicht sinkt, sondern sogar sehr häufig steigt, ob-

wohl die Zuckeraufnahme der Muskeln nachweisbar zunimmt. Da diese Erscheinung nach Entfernung der Nebennieren nicht festgestellt werden konnte, gelangten wir zu dem Schluss, dass die Funktion der Nebennierenrinde durch den hohen Blutzuckerspiegel gesteigert und die Konstanz des Blutzuckerspiegels unter diesen Verhältnissen durch die seitens der erhöhten Hormonproduktion aufrechterhaltene Glukoneogenese gewährleistet wird.

In vorliegenden Versuchen untersuchten wir die Wirkung der durch zwei-stündige Glukoseinfusion aufrechterhaltenen Hyperglykämie auf den 17—21-Dihydroxy-20-ketosteroid (Cortison-Hydrocortison-) Spiegel im Blutplasma an mit Chloralose narkotisierten normalen und pankreatektomierten Tieren. In anderen Versuchen ermittelten wir an pankreatektomierten Tieren die 17-Ketosteroidausscheidung im Harn nach peroraler Glukosebelastung bzw. — als Kontrolle-nach Wasserstoss.

Methoden: Die Steroidbestimmung im Blutplasma erfolgte nach PORTER—SILBER; die Intensität der im schwefelsauren Medium mit Phenylhydrazin-HCl entstehenden gelben Farbe stellten wir mit dem Beckmanns-DU-Spektrophotometer im Wellenlängenbereich 370—430  $m\mu$  fest. Die Ketosteroidbestimmung im Harn geschah nach HOLTORF mit der FAREDINSCHEN Modifikation, die Blutzuckerbestimmung nach SOMOGYI.

Ergebnisse: Der durchschnittliche Steroidspiegel des Plasmas der mit Chloralose narkotisierten diabetischen Tiere ist im Ruhezustand höher als der der normalen. Statistisch bewertet, liegt die Differenz an der Grenze der Signifikanz. Sowohl bei normalen wie bei pankreatektomierten Tieren mit unterbundenem Ureter macht der 1/2 Stunde nach der Glukoseinfusion gemessene Plasmasteroidspiegel das 2—6fache des Ausgangswertes aus. Nach weiteren zwei Stunden werden diese Werte niedriger und nähern sich dem Ausgangswert (erreichen diesen aber nicht). Bei Tieren mit unterbundenem Ureter, die keine Glukoseinfusion erhielten, steigt der Plasmasteroidspiegel im allgemeinen allmählich und beträgt nach 5 Stunden 70—180% des Ausgangswertes. Bei dem ohne Ureterunterbindung narkotisierten Tier steigt der Steroidspiegel nach der Glukoseinfusion langsamer, aber dauerhafter; die 150 Minuten nach der Infusion gemessenen Werte ergeben das 2,5—3fache der Anfangswerte. Wache (nicht narkotisierte) diabetische Hunde entleeren nach peroraler Zuckerbelastung (50 ml 25%ige Glukoselösung pro kg) mehr 17-Ketosteroide als auf Wirkung eines Wasserstosses von ähnlichem Volumen.

Durch den hohen Blutzuckerspiegel wird demnach die Funktion der Nebennierenrinde sowohl beim normalen als auch beim pankreasdiabetischen Tier gesteigert.

## Vergleichende Untersuchung der Glukose-, Fruktose-, Galaktose-, Mannose- und Sorbose-Resorption am isolierten Rattendarm

Bei unseren Versuchen gingen wir nach der Methode von WILSON und VINCENT vor.

Nach ihren Transporteigenschaften und ihrer milchsäurebildenden Wirkung lassen sich die untersuchten Saccharide in vier Gruppen einteilen:

1. Glukose. Weist Transport gegen die Konzentrationsgradienten auf und führt zu intensiver Milchsäurebildung.
2. Galaktose. Auch hier ist aktiver Transport zu beobachten, doch bildet sich aus Galaktose am Darm keine Milchsäure.
3. Fruktose und Mannose. Verfügen über intensive milchsäurebildende Wirkung, weisen aber keine aktiven Transporteigenschaften auf.
4. Sorbose. Weder aktiver Transport, noch Milchsäurebildung sind zu beobachten.

Bei den drei, Milchsäurebildung zeigenden Sacchariden (Glukose, Fruktose, Mannose) stimmt die Konfiguration der 3—4—5—6 C-Atome überein. Wahrscheinlich befinden sich die 6-Phosphatester der Glukose, Fruktose und Mannose auch im Darm im Isomerisationsgleichgewicht.

Galaktose→Glukose-Umwandlung findet im Darm sicher nicht statt. Der rasche Abbau der entstehenden Galaktosephosphate geschieht durch die von uns nachgewiesene, an der Zelloberfläche befindliche Galaktose-6-phosphatase.

Der aktive Transport von Glukose und Galaktose lässt sich durch Anwendung sowohl von Phlorizin wie  $\text{Na}_2\text{MoO}_4$  aufheben.

$\text{Na}_2\text{MoO}_4$  hemmt die Hexosephosphataseaktivität des Darms in der den aktiven Transport hemmenden Konzentration 100%ig, beeinflusst das Verschwinden des Zuckers auf der Mucosaseite kaum und erhöht in Anwesenheit von Glukose die Milchsäurebildung.

Durch Phlorizin wird bei der Hemmung des aktiven Transports auf der Mucosaseite das Verschwinden von Glukose und Galaktose sowie die Milchsäurebildung aus Glukose nahezu 100%ig gehemmt, während es auf die Spaltung von Glukose-1-phosphat, Glukose-6-phosphat, Hexosediphosphat und Galaktose-6-phosphat überhaupt nicht wirkt. Ebenso beeinflusst Phlorizin nicht die endogene bzw. in Anwesenheit von Fruktose und Mannose wahrnehmbare Milchsäurebildung im Darm.

Auf Grund dieser Tatsachen kann festgestellt werden, dass Phlorizin seine Wirkung bei den Initialprozessen der Glukose- und Galaktoseaufnahme ausübt.

Da weder direkte noch auf Senkung des ATP-Spiegels beruhende indirekte Hexokinasehemmung in Betracht kommen kann, muss der Angriffspunkt des Phlorizins an einer der Hexokinase-reaktion vorangehenden Stelle angenommen werden.

Im Rattendarmmucosaextrakt vermochten wir einen Mutarotationskatalysator nachzuweisen, der die Mutarotation der  $\alpha$ -D-Glukose und  $\alpha$ -D-Galaktose wesentlich beschleunigt. Et ist anzunehmen, dass an der wässrigen Glukose- und Galaktoselösung als Substrat der Hexokinase eine sich im Laufe der Mutarotation bildende bestimmte stereochemische Konfiguration teilnimmt.

M. FORBÁTH

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### **Wirkung von Glukagon auf normale, hungernde und pankreasdiabetische Hunde**

Nach den Untersuchungen von SUTHERLAND und CORI ist die Hyperglykämie verursachende Wirkung von Glukagon (im weiteren HGF) und Adrenalin auf die phosphorylaseaktivierende Eigenschaft dieser Substanzen zurückzuführen. Die Phosphorylase ist nämlich das limitierende Ferment des glykogenabbauenden Enzymsystems. In vorliegenden Untersuchungen wollten wir den Effekt der beiden in vitro ähnlich wirkenden biologischen Substanzen, des Adrenalins und HGF, in Versuchen am ganzen Tier vergleichen.

Die Versuche wurden an normalen, pankreasdiabetischen und hungernden Hunden vorgenommen. HGF gaben wir i. v. der Dosierung 0,5—10  $\mu$ g/kg. Wir bestimmten den Blutzuckerspiegel sowie den anorg. P- und K- Gehalt im Plasma. Die Blutentnahme erfolgte vor der HGF-Gabe und 1, 5, 10, 15, 20, 30, 40 Minuten danach aus der Art. femoralis.

Wir fanden, dass HGF in der von uns verabreichten Dosis 30—40 mg%ige Blutzuckererhöhung verursacht, die in der 5—15. Minute den Höhepunkt erreicht und 30—40 Minuten dauert. Wiederholen wir die HGF-Gabe mehrmals, treten in 1—2stündigen Intervallen kleinere Blutzuckererhöhungen auf bzw. bleibt die Wirkung aus, oder Blutzuckersenkung ist zu beobachten. Geben wir dem Tier am Abend vor dem Versuch per os eine grosse Zuckerdosis, tritt nach den wiederholten HGF-Gaben Hyperglykämie von gleicher Grösse auf. Dihydroergotamin, durch welches die blutzuckererhöhende Wirkung des Adrenalins gehemmt wird, ist nicht imstande, die HGF-bedingte Blutzuckererhöhung zu verhindern. Der K-Spiegel im Plasma steigt in der 1. und 5. Minute nach HGF-Gabe über den Ausgangswert und sinkt dann in der 15. und 20. Minute unter diesen. Der anorg. P-Spiegel im Plasma weist durchschnittlich 0,6 mg%ige Senkung auf. An hungernden oder pankreasdiabetischen Tieren ist keine oder nur geringe Blutzuckererhöhung zu beobachten, ja in der Mehrzahl der Fälle

tritt auf HGF-Wirkung Blutzuckersenkung ein. Bei derartigen Tieren bleibt die anfängliche Erhöhung des K-Spiegels aus, doch lässt sich die spätere K-Senkung auch in diesem Fall beobachten. Die P-Veränderung im Plasma ist nicht einheitlich, im allgemeinen ist geringe Senkung wahrnehmbar. Wir vermuten, dass HGF bei hungernden und diabetischen Tieren deshalb Blutzuckersenkung herbeiführt weil in diesen Fällen, für die einerseits gesenkter Leberglykogenspiegel, andererseits gesteigerte Glykoneogenese charakteristisch ist, infolge der durch HGF verursachten Steigerung der Phosphorylaseaktivität das Gleichgewicht zwischen Glykogensynthese und -abbau zugunsten der ersteren verschoben und dadurch vorübergehend eine Verminderung der Zuckerabgabe der Leber herbeigeführt wird.

Diese Annahme suchen wir durch im Gange befindliche Untersuchungen über den Glykogengehalt und Zuckerumsatz der Leber zu stützen.

ZS. N. GÁSPÁR und B. L. TÓTH

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER VETERINÄRMEDIZINISCHEN HOCHSCHULE, BUDAPEST

## Zuckerresorptionsversuche an neugeborenen Tieren

Die Blutzuckerkurve neugeborener Tiere zeigt auf Wirkung von p. o. gegebenem 1 g/kg Glukose eine viel raschere und grössere Steigerung als die der ausgewachsenen Tiere. Diese Erscheinung ist nach i. v. Belastung nicht zu beobachten. Eine Erklärung dieses Phänomens suchten wir in erster Linie in den Magenentleerungs- und Resorptionsverhältnissen der Neugeborenen.

Die Untersuchungen lassen sich in drei Phasen einteilen: 1. Untersuchung der Magenentleerung und Resorption am intakten Tier, 2. Resorption aus dem Dünndarm unter Ausschaltung des Magens, 3. Resorption aus dem Magen.

1. Aus den an wachen und narkotisierten Hunden und Katzen vorgenommenen Versuchen geht hervor, dass p. o. gegebene 5,4%ige und 10%ige Glukose zu 90—95% bereits innerhalb von 60 Minuten resorbiert wird. Innerhalb von 30 Minuten werden bei gleicher Konzentration 70% der eingeführten Menge resorbiert. Sofern nach 30 Minuten Glukose noch nachgewiesen werden kann, ist sie hauptsächlich im Lumen des Magens anzutreffen. Die Glukosemenge, die den Magen verlassen hat, wird zu 98% im ersten Drittel des Dünndarms resorbiert und gelangt kaum bis zum zweiten Drittel.

Die Resorption der p. o. gegebenen Glukose wird stark von der Magenentleerung beeinflusst. Bei der Untersuchung dieses Prozesses mit Phenolrot fanden wir neben individuellen Streuungen höhere Werte, als die auf Erwachsene bezüglichen Literaturangaben mitteilen. Zwischen der Magenentleerung und dem Prozentsatz der resorbierten Glukose besteht enger Zusammenhang.

2. Wird 10%ige Glukose in Avertinnarkose unmittelbar in das Duodenum gegeben, erfolgt die Resorption in 30 Minuten zu etwa 80—85%. Hier ge-

angt mehr Glukose in das erste und zweite Drittel des Dünndarms, während das dritte praktisch leer ist.

Bei Anwendung der 25%igen Konzentration werden in 30 Minuten 65%, bei Verabreichung der 40%igen Konzentration 40% resorbiert. Die resorbierte Menge ist in beiden Fällen gleich. Das Glukoseresiduum ist jedoch in allen drei Dünndarmabschnitten anzutreffen, während im Colon mit Ausnahme eines Falles freie Glukose nicht nachzuweisen war.

Zwischen dem freien Glukosegehalt der Wand des im Lumen Zucker enthaltenden und des leeren Darmabschnitts besteht kein wesentlicher Unterschied.

3. Bei unterbundenem Pylorus ist die Glukoseresorption aus dem Magen sehr gering, was sich beim intakten Tier auch durch Berechnung nach der Magenentleerung und resorbierten Menge nachweisen lässt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass wir unter Berücksichtigung der Literaturangaben und unserer eigenen orientierenden Versuche die Geschwindigkeit der Magenentleerung und Resorption bei neugeborenen Tieren ausgewachsenen gegenüber (etwa auf das Doppelte) beschleunigt fanden.

B. JUHÁSZ, M. GERTNER, B. SZEGEDI und Z. MESTER  
PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER AGRARWISSENSCHAFTLICHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Über die Wirkung einiger Ganglienblocker und neural wirkender Substanzen auf die Gallenwege

Unsere Untersuchungen wurden einerseits an wachen Hunden mit Gallenblasenfistel (Cholecystostomie) im chronischen Versuch, andererseits an Tieren in Chloralose-Urethannarkose vorgenommen. Bei letzteren registrierten wir den Tonus des Sphincter *Oddi* und der Gallenblase, die Darmfunktion und den Blutdruck. Ausserdem beobachteten und registrierten wir die Funktion des Sphincter *Oddi* am eröffneten Darm und mit Hilfe eines in den Choledochus eingeführten Katheters.

MgSO<sub>4</sub>-Lösung (10—30%ig) wurde in das Duodenum und den Magen gegeben (20—200 ml) sowie i. v. injiziert (10—20 mg/kg). Ferner untersuchten wir die Wirkung von Hexamethonium (i. v. 2—6 mg/kg), Tetraäthylammoniumbromid (TEAB, 10—20 mg/kg), D-Tubocurarin (0,1—0,2 mg/kg) und Largactil (2—5 mg/kg) auf die Gallenwege.

Die in das Duodenum oder i. v. gegebene MgSO<sub>4</sub>-Lösung senkt bei Anwendung der drei experimentellen Methoden den Tonus des Sphincter *Oddi*, ohne jedoch seine rhythmischen Kontraktionen wesentlich zu beeinflussen. Ähnlich sinkt auch der Tonus des Duodenums, seine Kontraktionen bleiben erhalten, sind aber schwächer als normalerweise. Wird die Lösung nach vorheriger Pylorus-

unterbindung in den Magen gegeben, tritt die Wirkung schwächer in Erscheinung; beheben wir die Unterbindung, sehen wir die vorherige Wirkung. Die Kontraktion oder Tonusveränderung der Gallenblase beobachteten wir in keinem Fall. Der Blutdruck war stets schwach gesenkt.

Die untersuchten Ganglienblocker (Hexamethonium, TEAB) erhöhen Tonus und Kontraktionen des Darms, sind aber auf Tonus und Funktion des Sphincter *Oddi* und der Gallenblase ohne wesentlichen Einfluss.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, dass die bei der Duodenumsondierung im Galleneinfluss zu beobachtende »tote Zeit« als Folge einer mechanischen Wirkung zu betrachten ist.  $MgSO_4$  führt Gallenfluss nur durch Senkung des Darm- und Sphinkertonus herbei. Es wirkt hauptsächlich durch direkte Lähmung der longitudinalen glatten Muskelelemente.

Die angegebene D-Tubocurarin-Dosis wirkt weder auf den Darm noch auf die Gallenwege.

Von Largactil werden Blutdruck und Darmtonus gesenkt, die Darmbewegung wird verlangsamt. Der Tonus der Gallenblase und des Sphincter *Oddi* wird stark gesenkt. Am Sphinkter ist in allen Fällen erst Tonuserhöhung, sodann nachfolgend kräftige Tonussenkung zu beobachten. Der Tonus der Gallenwege kehrt bald auf den Ausgangswert zurück, während der Darm unverändert bleibt. Nach wiederholter Largactilinjektion tritt an den Gallenwegen die vorherige Wirkung auf.

Auf Grund vorstehender Ergebnisse kann festgestellt werden, dass weder zwischen der Funktion der Gallenblase und des Sphincter *Oddi* noch zwischen der Tätigkeit des Duodenums und des Sphinkters eine enge Korrelation besteht. Diese Organe können auch unabhängig voneinander funktionieren.

I. SZATAI, S. SZALAY, L. KOCSÁR, CS. UJHELYI und L. KESZTYÜS  
 PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT UND FORSCHUNGSINSTITUT FÜR  
 EXPERIMENTELLE PHYSIK DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, DEBRECEN

## Beiträge zum Wirkungsmechanismus des Kobaltions

Um dem Wirkungsmechanismus der  $Co^{++}$ -Ionen näherzukommen, versuchten wir zu klären, in welcher Menge sie sich im Rahmen ihrer pharmakologischen Wirkung an das Testobjekt binden. Die Versuche wurden am isolierten Kaninchendarm, STRAUBSchen Froschherzen und TRENDELENBURGSchen Frosch vorgenommen. Kobalt wurde bei einem Teil unserer Versuche polarographisch bestimmt, während wir bei den übrigen Versuchen ein radioaktives  $Co^{60}$ -Isotop (0,05—1,0 mC-Aktivität bei 10—100  $\mu g$  enthaltendem Kobalt) verwendeten. Wir untersuchten, wieviel Prozent des zu den Nährflüssigkeiten isolierter Organe zugegebenen Kobalts unverändert zurückblieben.

Nach unseren Ergebnissen waren 90—98,6% der eingeführten Kobaltmenge am isolierten Kaninchendarm in der Tyrode-Lösung enthalten; der iso-

lierte Darm weist alles in allem nur 1—2%ige Aktivität auf, woraus hervorgeht, dass der isolierte Darm das Kobalt nicht aufnimmt und es nicht in einer das Zustandekommen der pharmakologischen Wirkung erklärenden Menge speichert. Nach unseren Resultaten spielt demnach bei den pharmakologischen Wirkungen des Kobalts wahrscheinlich ein Oberflächeneffekt eine Rolle.

Unsere ähnlichen Versuche am TRENDELENBURGSchen Frosch und am isolierten Herzen sind im Gange.

M. MELCZER und GY. KISS  
DERMATOLOGISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

### Beiträge zur retikuloendothelialen Speicherung und Phagozytose der weissen Blutzellen

Nach den Untersuchungen von FLECKENSTEIN wird die Impulsübertragung über die motorischen Endplättchen auf den Muskel durch eine ganze Reihe chemischer Substanzen gehemmt. Seiner Ansicht nach wirken neben Novokain und seinen Derivaten u. a. Kalziumsalze, Kaliumsalze, Zitate, Oxalate und Fluoride in dieser Weise. Nach unseren Beobachtungen hemmen die erwähnten Substanzen auch die retikuloendotheliale Speicherung und die Phagozytose der weissen Blutzellen. Unserer Auffassung nach gelangt bei der retikuloendothelialen Speicherung die in das Blutplasma eintretende mikroheterogene oder kolloide Substanz mit den Albuminen, gegebenenfalls mit den Globulinen des Blutplasmas in Adsorptionsbindung und erhält — wie BENNHOLD nachwies — bei normalen pH-Werten des Blutes, wie auch immer ihre Ladung war, negative elektrische Ladung. In der zweiten Phase der Speicherung kann die von Plasmaeiweiss umgebene negativ geladene Substanz an das verhältnismässig weniger negativ geladene Gefässendothel adsorbiert werden, was sodann in der Kapillare Permeabilitätsveränderung und im äusseren Teil der Kapillarwand positive Ladungssteigerung herbeiführen kann. Dadurch wandert der aus Eiweiss und zu speichernder Substanz bestehende negativ geladene Komplex in dem sich entwickelnden elektrischen Raum zur Anode und gelangt in die Endothelzelle und hiernach in den extrazellulären Raum.

In Modellversuchen, wo die Kapillarwand aus überlebendem Peritoneum, der extrazelluläre Raum aus Tyrode-Lösung mit 0,1—0,2% Eiweissgehalt, die Blutbahn aus zitrat- oder heparinhaltigem Plasma mit 6—7% Eiweissgehalt bestand, gelang es, die Speicherung durch Bepinselung der Membran mit Histamin oder ihre schwache Verbrennung nachzuahmen. Durch das als semipermeable Membran dienende Peritoneum trat Albumin in gut messbarer Menge in den extrazellulären Raum, während sich semikolloides Trypanblau *in vitro* in Form eines blauen Fleckes speicherte.

Da die erwähnten Chemikalien nicht nur die retikuloendotheliale Speicherung, sondern auch die Phagozytose hemmen, beruhen diese beiden Prozesse unserer Meinung nach auf gleichen Gesetzen. Nach unseren in vitro vorgenommenen Versuchen repräsentiert das eiweissarme Plasma der weissen Blutzellen, auf die retikuloendotheliale Speicherung bezogen, den extrazellulären Raum, während das proteinhaltige Medium dem Blutplasma entspricht. Phagozytose kann nur in Anwesenheit von Eiweiss vor sich gehen. Der aus der die Bakterien umgebenden Eiweisschülle und den Bakterien bestehende Komplex kann sich im Hinblick auf seine negative elektrische Ladung an die als verhältnismässig positiv zu betrachtende, in geringerem Masse negativ geladene Wand der weissen Blutzelle adsorbieren. Die Adsorption bewirkt Permeabilitätsveränderung, wodurch der innere Teil der Zellmembran infolge Ionenaustausch positiver wird und der negative Bakterien-Eiweisskomplex in das Innere der Zelle eintritt.

A. DÖKLEN, L. CSALAY, LI BOK NAM, GY. VAJDA und G. LUDÁNY  
PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Anaphylaktoide Reaktion und die Bakterienphagozytose der Leukozyten

Wir hatten nachgewiesen, dass nach parenteraler Dextranverabreichung die Bakterienphagozytose der weissen Blutzellen von Ratten (*Staph. pyogenes aureus*, *Eberthella typhosa*) vorübergehend beträchtliche Verminderung aufweist. Gleichzeitig wird aus den Leukozyten eine beachtliche Menge Histamin frei. Diese Erscheinung ist bei anderen Tierarten nicht zu beobachten. Im weiteren untersuchten wir, ob auch andere bekannte anaphylaktoide Substanzen einen ähnlichen Effekt herbeiführen.

Bei Anwendung der von uns modifizierten PLATONOW-WRIGHTSchen Phagozytosebestimmung stellten wir fest, dass Eiereiweiss, welches bei der Ratte anaphylaktoid wirkt, parenteral verabreicht die Phagozytentätigkeit der Leukozyten von Ratten (um durchschnittlich 15%) hemmt. Die Wirkung ist diphasisch: die Herabsetzung wird von der Steigerung der Phagozytentätigkeit abgelöst. Die Intensität der Steigerung ist grösser (durchschnittlich 25%), sie dauert zeitlich ungefähr ebenso lange wie die Verminderung.

In vitro wird die Phagozytose der Rattenleukozyten durch Eiereiweiss signifikant herabgesetzt (18 bzw. 14%). Die Fressfähigkeit der weissen Blutzellen von Mensch und Hund wird durch Eiereiweiss eher etwas gesteigert.

Histamin wird aus den Rattenleukozyten von Eiereiweiss — im Gegensatz zu Dextran — in kaum nachweisbarer Menge befreit.

Am Hund wirkt Polyvinyl-pyrrolidon (PVP) anaphylaktoid. Bei i. v. Anwendung setzt es ebenfalls vorübergehend die Phagozytose der Hundeleukozyten (durchschnittlich um 22%) und die phagozytosefördernde Fähigkeit

des Serums (um durchschnittlich 26%) herab; diese Verminderung schlägt später in beiden Fällen in Steigerung um (Leukozyten—Phagozytose: 25%, phagozytosefördernde Fähigkeit: 35%). Der Effekt verläuft *in vivo* parallel mit der Veränderung der Leukozytenzahl.

*In vitro* angewandt setzt PVP die Phagozytose der Hundeleukozyten herab (40 bzw. 22%), wirkt aber auf die Fresstätigkeit der weissen Blutzellen von Mensch und Ratte eher etwas stimulierend (5—12%).

Nach vorstehenden und früheren Untersuchungsergebnissen vermindert sich die Funktion des mobilen zellulären Abwehrmechanismus im Organismus vorübergehend auch bei der im Organismus vor sich gehenden Allergen-Reagin-Allergie- bzw. sog. anaphylaktoiden Reaktion, wonach eine umfangreichere Steigerung eintritt. Die Entwicklung dieser diphasischen Erscheinung bedarf noch der genaueren Klärung; vom Gesichtspunkt der Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Infektionen ist dieses Phänomen nicht gleichgültig.

ST. KROMPECHER, GY. LELKES, B. GALAMB, und A. KERNER

INSTITUT FÜR ANATOMIE, HISTOLOGIE UND EMBRYOLOGIE DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### **Wirkung der Eierschalenfütterung auf die Blutbildung**

Bei unseren bisher an mehreren hundert Ratten vorgenommenen Untersuchungen fiel auf, dass die an der 3%  $\text{CaCO}_3$  enthaltenden McCOLLUMSchen rachitogenen Diät gehaltenen Tiere nicht nur rachitisch, sondern auch anämisch werden, während jene Tiere, die bei Anwendung der sonst unveränderten McCOLLUMSchen Diät statt  $\text{CaCO}_3$  mit der gleichen Menge Eierschalen gefüttert wurden, keine Anzeichen von Anämie aufwiesen. Aus der Fachliteratur wissen wir, dass schwere Rachitis mit Anämie (JAKSCH-HAYEM) einhergeht. Bei unseren letzten beiden Versuchsserien mit jeweils 10 Ratten registrierten wir die quantitative Veränderung der roten Blutkörperchenzahl. Die Gruppe, welche bei Anwendung der McCOLLUMSchen rachitogenen Diät statt  $\text{CaCO}_3$  in gleicher Menge Eierschalen erhielt, zeigte neben signifikanter Steigerung der Gewichtskurve auch eine wesentliche Erhöhung der roten Blutkörperchenzahl. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich in der dritten Woche in der Anzahl der roten Blutkörperchen eine Differenz von mehr als 1 Million; diese Differenz überstieg — durch Senkung der roten Blutkörperchenzahl der nach der 5. Woche schwer rachitisch werdenden  $\text{CaCO}_3$ -gefütterten Tiere — in der 7. Woche die durchschnittliche Differenz von  $2\frac{1}{2}$  Millionen. Nach den statistischen Berechnungen mit der t-Probe war die Differenz zwischen den beiden Gruppen in der 3. Woche auf dem 1%igen Spiegel, von der 4. Woche an auf dem 0,1%igen Spiegel signifikant (Prof. GYIRES, Institut für Angewandte Mathematik, Debrecen). Bei den rachitischen Tieren war im Vergleich zu den normalen Kontrollen

grössere Anisozytose zu beobachten, auf Wirkung der Eierschalenverfütterung verschob sich jedoch das Bild — auch im Vergleich zu den normalen Tieren — nach der Isozytose hin.

Es ergibt sich die Frage, welche Rolle das in der Eierschale früher nachgewiesene Vitamin D<sub>3</sub> (A. KRÁMLI), die neuerdings nachgewiesenen (Z. NAGY und É. H.-OLÁH) Metallspuren [Ag, Al, Ba, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Ni, La, Pb, Si, Sn, Sr, Ti, V, Zn sowie (J. STRAUB) F und U], ferner die auf den Knochenaufbau günstig wirkende, in der Eierschale zu etwa 80—100 mg% anzutreffende Zitronensäure (É. H.-OLÁH) bzw. das Porphyrin — das nach den neuesten Untersuchungen (J. P.-POBORY) je nach der Eifarbe in der Eierschale auch in einer Menge von 140 µg/g anwesend sein kann — in der auf die Blutbildung ausgeübten Wirkung der Eierschale spielen. Es spricht viel für die Annahme, wonach die die Blutbildung stimulierenden Reize — der Konzeption VEREBYSS entsprechend — auf Grund des Mechanismus des Zusammenhanges der Gefässversorgung von Knochen und rotem Knochenmark (durch »portale« Blutversorgung des roten Knochenmarks) auf letzteres wirken. Nach dieser Hypothese ist die rachitische Anämie als eine sich mit den Knochenveränderungen parallel entwickelnde Erscheinung zu betrachten. Durch Prophylaxe oder Heilung der Rachitis, d. h. durch eine gesicherte gute Knochenbildung, erscheint mit dem im Knochen enthaltenen Faktor auch die gute Blutbildung konsekutiv gesichert.

Den Wirkungsmechanismus der eingeführten Eierschalen wollen wir durch das Separieren bzw. durch die gesonderte Verabreichung der einzelnen Bestandteile prüfen.

R. TARJÁN und MAGDALENE KRÁMER

STAATLICHES INSTITUT FÜR ERNÄHRUNG UND LEBENSMITTELKUNDE, BUDAPEST

## Untersuchungen über den Karotinstoffwechsel

Die Bedeutung der Vitamin A-Versorgung für den Organismus ist bekannt. Die Nahrung enthält jedoch Vitamin A nicht in der dem Bedarf entsprechenden Menge, sondern nur in reichlicher Masse sein Provitamin, das Karotin. Es ergibt sich die Frage, von welchen Ernährungsfaktoren Resorption, Transport und Einbau des Karotins beeinflusst werden. Die Rolle der Fette wurde wiederholt untersucht, die Wirkung der Proteine jedoch ist nicht als geklärt zu betrachten. Deshalb wünschten wir den Einfluss der Quantität bzw. Qualität der in der Nahrung anwesenden Eiweissmenge auf die Verwertung des Karotins zu untersuchen.

Die Versuche wurden an abgestillten Rattenmännchen vorgenommen. Das 11% Eiweiss enthaltende Grundfutter aus einer Kornmischung (TARJÁN, SÁNDI, DÉNES) ergänzten wir mit 7 bzw. 13% Gluten, Säurekasein oder Eialbumin. Der Gesamteiweissgehalt des Futters betrug so 18 bzw. 24%. Die Tiere

verzehrten das Versuchsfutter 28 Tage hindurch und erhielten ausserdem täglich 1 g Mohrrüben (= 80—100  $\mu\text{g}$  Karotin). Während der Versuchsdauer wurde die mit dem Stuhl entleerte Karotinmenge regelmässig bestimmt. Nach Ablauf der 28 Tage untersuchten wir den Vitamin A-Gehalt der Leber, Niere und anderer Organe sowie des Serums.

Aus den Ergebnissen ging hervor, dass der Vitamin A-Gehalt der Leber zunimmt, wenn wir das pflanzliche Grundfutter durch tierisches Eiweiss, Kasein bzw. Eialbumin, komplettieren. Als eine der Ursachen dieser Erscheinung dürfte auf Grund der verminderten Karotinentleerung die bessere Karotinresorption angenommen werden. Wurde der Eiweissgehalt des Grundfutters durch pflanzliches Eiweiss — Gluten — erhöht, blieb die in der Leber anwesende Vitamin A-Menge unverändert. Die Erhöhung des komplettierenden tierischen Eiweisses von 7% auf 13% verursachte eine nur geringe Steigerung im Vitamin A-Gehalt der Leber. Wahrscheinlich spielen gewisse, im tierischen Eiweiss vorhandene, aber im pflanzlichen Eiweiss fehlende Aminosäuren im Karotinstoffwechsel eine Rolle. Weitere Versuche sind im Gange um die Frage zu klären, in welcher Phase des Stoffwechsels diese Aminosäuren ihre Wirkung ausüben.

E. SÁNDI

STAATLICHES INSTITUT FÜR ERNÄHRUNG UND LEBENSMITTELKUNDE, BUDAPEST

## Die katalytische Zersetzung einiger cholinesterasehemmender Substanzen und die Hemmung des Zersetzungsprozesses

Der Wirkungsmechanismus der zur Gruppe der Phosphatester gehörenden ausserordentlich stark wirkenden cholinesteraselähmenden Mittel wurde von WILSON und Mitarbeitern grösstenteils geklärt. Dieselbe Forschergruppe sowie WAGNER-JAUREGG und Mitarbeiter stellten fest, dass einzelne nukleophile Reagentien (insbesondere Hydroxamsäuren) und Aminosäuren-Kupferkomplexe imstande sind, die gehemmten Enzyme zu reaktivieren bzw. die Inhibitoren selbst zu spalten. Neuestens beschrieben KETELAAR und Mitarbeiter die durch Kupferionen katalysierte Hydrolyse des Parathions (1956).

Bei unseren Untersuchungen konnten wir feststellen, dass Kupferionen wirklich imstande sind, die Spaltung von Parathion und Dimethylparation bereits in sehr niedriger Konzentration ( $<10^{-5}M$ ) zu katalysieren. Von den bisher untersuchten Kationen (Ca, Mg, Cd, Fe, Ag, Co) ist allein Kupfer wirksam. Nach unseren Feststellungen lässt sich die katalytische Wirkung der Kupferionen mit Hilfe entsprechender komplexbildender Substanzen verhindern. Von den bisher untersuchten Substanzen waren Äthylendiamintetraessigsäure, Nitrilotriessigsäure, Natriumdiäthylthiokarbamid, Glykokoll,  $\alpha$ -Aminoazethydroxamsäure und Benzhydroxamsäure hierfür in gleicher Weise geeignet.

Die oben beschriebenen Erscheinungen verfolgten wir mit der zur gleichzeitigen Bestimmung des unzersetzten Parathions und seines Hauptzersetzungsproduktes, des Paranitrophenols, geeigneten polarographischen Methode.

Unsere Erfahrungen wollen wir in der Praxis in erster Linie zur Lösung der bei Anwendung der phosphateerhaltigen Insektiziden auftauchenden Pflanzenschutz- und Gesundheitsprobleme verwerten.

GY. SÁVAY und B. CSILLIK

ANATOMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### **Wirkung von enzymhemmenden Mitteln auf den Kaliumgehalt des Ranvierschen Schnürrings**

Auf dem Kongress 1955 der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft hatten wir bereits mitgeteilt, dass die RANVIERSchen Schnürringe der markhaltigen Nervenfasern histochemisch nachweisbar eine grosse Menge Kalium enthalten. Bei diesen Untersuchungen stellte es sich aber auch heraus, dass das Einfrieren bzw. die Abkühlung der Nervenfasern auf 0—4° C auf den Kaliumgehalt der Fasern evakuierend wirkt.

Diese Erscheinung wird unserer Ansicht nach dadurch hervorgerufen, dass das energieliefernde System der Faser, welches die Aufrechterhaltung der ungleichmässigen Ionenverteilung unter normalen Verhältnissen gewährleistet, durch das Gefrieren irgendwie blockiert wird.

Nach unseren Untersuchungen bedarf es nicht des Gefrierens, sondern auch die Abtötung der Fasern mit Formalin, ja auch die »Inkubation« während 2—3 Minuten in destilliertem Wasser genügen, damit die Fasern ihren Kaliumgehalt verlieren. Demgegenüber lassen sich die Fasern in Ringer-Lösung oder physiologischer Kochsalzlösung 10—15 Minuten ohne Veränderung des histochemischen Bildes erhalten. Dieser Umstand ermöglichte den Versuch, mit Hilfe histochemischer Untersuchungen zu klären, welches System für das Verbleiben des Kaliums verantwortlich zu machen sei. Wir untersuchten von diesem Gesichtspunkt die Wirkung von vier bekannten enzymhemmenden Mitteln während 10 Minuten dauernder Inkubation in einer mit Kochsalz isotonisch gemachten Lösung.

Aus den Untersuchungen ging hervor, dass das Cyanidion (KCN und NaCN) sowie Physostigmin auf den Kaliumgehalt der Nervenfasern selbst in sehr hohen Konzentrationen ( $M/10$ ) keine wahrnehmbare Wirkung ausüben. Im Gegensatz dazu setzen Monojodazetat und Natriumfluorid die Mobilisierung des Kaliums aus den Schnürringen bereits in sehr grosser Verdünnung ( $10^{-4}$ — $10^{-3}$   $M$ ) in Gang und führen in der Konzentration  $10^{-2}$   $M$  zur vollständigen Evakuierung der Fasern.

Unsere Enzymhemmungsuntersuchungen versuchten wir photometrisch auch annähernd quantitativ zu gestalten.

Obwohl diese Resultate nicht den absoluten Wert der in den einzelnen Schnürringen enthaltenen Kaliummenge ergeben, geht aus ihnen doch hervor, dass die Kaliummenge auf Wirkung der Inkubation mit Monojodazetat bzw. Natriumfluorid in den verschiedenen dicken Nervenfasern ungefähr im gleichen Ausmass abnimmt. Ferner war festzustellen, dass der Extinktionswert bei Anwendung eines Inhibitors in der Konzentration  $10^{-3} M$  etwa auf die Hälfte sinkt.

Aus den Untersuchungen geht hervor, dass für den Verbleib des nodalen Kaliums unter normalen Verhältnissen ein glykolytisches System verantwortlich gemacht werden kann.

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

I. KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN UND PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED UND SANITÄTSDIENST DER UNGARISCHEN VOLKSARMEE

## **Die Rolle der Nebenniere im Mechanismus der Hemmungswirkung des Lobelins auf das durch Chlorpikrin verursachte Lungenödem**

Auf dem letzten Kongress der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft hatten wir mitgeteilt, dass das Auftreten des durch Vagotomie, Ammoniumchlorid-Intoxikation, intravenös verabreichtes Adrenalin, alpha-Naphthylthiourea, ferner durch Chlorpikrin(CLOP)intoxikation hervorgerufenen Lungenödems durch eine grosse Lobelindosis gehemmt wird. Unsere vorliegenden Untersuchungen galten dem Wirkungsmechanismus des Lobelins.

Wir untersuchten den Wirkungsmechanismus des Lobelins an 177 Ratten bei dem durch CLOP verursachten Lungenödem. Die Ergebnisse können wir folgendermassen zusammenfassen.

Bei der adrenektomierten Ratte ist Lobelin auf die Entstehung des durch CLOP hervorgerufenen Lungenödems ohne Einfluss. Hypophysektomie oder Entfernung der Nebennierenmarksubstanz hemmen nicht die Lobelinwirkung.

Durch Steigerung der Funktion der Nebennierenrinde mittels Formalin-Stress oder Verabreichung einer grossen Dosis adrenokortikotropen Hormons bzw. Darreichung von Desoxycorticosteron oder Cortison wird die Entwicklung des CLOP-Lungenödems nicht beeinflusst, auch bei der adrenektomierten Ratten nicht.

Gibt man mit Cortison behandelten adrenektomierten Ratten Lobelin, kommt es nicht zur Entwicklung des CLOP-bedingten Lungenödems. Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass die Anwesenheit der Nebennierenrinde für die Entwicklung der Lobelinwirkung zwar unerlässlich ist, die Wirkung von Lobelin auf das Lungenödem jedoch eher gefördert als reguliert wird («Permissiveeffect»).

GY. RÓNA, N. KERÉNYI, M. BRETÁN und E. OBLATT  
 I. INSTITUT FÜR PATHOLOGISCHE ANATOMIE UND EXPERIMENTELLE KREBSFORSCHUNG UND II.  
 KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Untersuchungen über die experimentelle Erzeugung der Angiopathia diabetica mit ACTH bzw. Cortison

In früheren Untersuchungen hatten wir festgestellt, dass Cortison bei Kaninchen steroiden Diabetes verursacht und sich nach 3wöchigem Versuch auf Nierenläsion hinweisende Symptome entwickeln, deren morphologische Grundlage Glomerulosklerose bildet. Die vaskulären Schädigungen treten schwerer in Erscheinung, wenn wir Cortison Tieren geben, die vorher mit Alloxan diabetisch gemacht wurden. Obwohl laut BECKER und FRIEDENWALD ACTH ähnliche Veränderungen hervorruft, entwickelten sich bei unseren nur mit ACTH behandelten Kaninchen weder Diabetes noch schwerere Nierenveränderungen.

In weiteren Untersuchungen wollten wir feststellen, ob Cortison und ACTH verschieden wirken und worauf bejahendenfalls der Unterschied zurückzuführen sei.

Wir nahmen Versuche mit ACTH und Depot-ACTH vor, konnten aber auf Nierenläsion deutende Symptome sowie vaskuläre und Nierenveränderungen auch bei sehr hoher Dosierung (täglich 5 E Cortrophin Z) nicht beobachten. Auf Grund unserer Untersuchungen können wir jedoch feststellen, dass zwischen der Cortison- und ACTH-Wirkung ein Unterschied besteht. Dies lässt sich damit erklären, dass auf Wirkung von ACTH nicht nur die Bildung der Glykokortikoide, sondern auch die der androgenen Steroide zunimmt. Im Gegensatz zu der den Eiweisskatabolismus steigernden Wirkung der Glykokortikoide fördern die androgenen Steroide den Eiweisseinbau. Durch ACTH-Verabreichung wird daneben auch noch die endogene Insulinerzeugung gesteigert, so dass mit ACTH die relative Insuffizienz des insulinären Apparats nicht in solchem Ausmass erzielt werden kann wie durch Behandlung mit einer grossen Cortisonosis. Diese theoretischen Feststellungen konnten bei unseren vorliegenden Versuchen auch durch spezielle morphologische Untersuchungen an den inneren Sekretionsdrüsen bestätigt werden.

I. PINTÉR, T. GY. KOVÁTS und S. KARÁDY  
 PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Die Rolle der Nebenniere in der »Clearing«-Reaktion

Nach neueren Untersuchungen kommt der mangelhaften Funktion der im Fettstoffwechsel eine wichtige Rolle spielenden endogenen Heparin- »Clearing«-Reaktion (HCR) in der Pathogenese der Atherosklerose grosse Bedeutung zu. Ferner sind aus der Literatur Beobachtungen bekannt, wonach die Neben-

nierenrindenhormone imstande sind, die Entwicklung der Atherosklerose zu beschleunigen. Auf Grund dieser Angaben schien es uns zweckmässig zu untersuchen, ob zwischen der Nebennierenrindenfunktion und der »Clearing«-Aktivität des Heparins ein Zusammenhang besteht. Wir hofften, unsere Untersuchungsergebnisse könnten uns vielleicht zum besseren Verständnis des heute noch ungeklärten Pathomechanismus der Atherosklerose verhelfen.

Die Untersuchungen wurden an 140 St. 150—200 g schweren Rattenmännchen vorgenommen. Nach 20stündigem Hungern erhielten die Tiere intravenös 75 E/kg Heparin (Chemische Fabrik *Gedeon Richter*, Budapest). Nach 10 Minuten untersuchten wir die »Clearing«-Aktivität des »postheparinischen« Plasmas in vitro am lipämischen menschlichen Plasmasubstrat. (Die nach 20—40—60 Minuten eintretende Verminderung der auf den Ausgangswert des im Wasserbad von 37° C gehaltenen »postheparinischen« Plasma-+Substratgemisches bezogenen optischen Densität bestimmten wir mit dem Stuphenphotometer, mit Filter S<sub>47</sub>.) Das lipämische menschliche Plasma lieferte das nach Verzehren von 1,5 g Fett/kg Körpergewicht 90 Minuten später entnommene zittrhaltige Blut.

Bei einem Teil der Ratten (je 10 Tiere) erfolgte die HCR-Bestimmung 4 Stunden nach Behandlung mit dem wirksamen Rindenhormonpräparat Adreson-Organon (0,5 mg/100 g s. c.) bzw. mit Docaquosum (2 mg/100 g s. c.). Beim anderen Teil der Ratten (20 Tiere) wurde bilaterale Adrenektomie vorgenommen, von deren Erfolg wir uns durch die THORNSche Probe sowie nach Ablauf des Versuchs durch Sektion überzeugten. Bei den mit physiologischer Kochsalzlösung am Leben erhaltenen Tieren wurde die HCR am 4. Tage nach der Operation ausgeführt. Ausserdem bestimmten wir die HCR an je 10 adrenektomierten Tieren am 4. Tage auch 4 Stunden nach subkutaner Einspritzung von 0,5 mg/100 g Adreson bzw. 2 mg/100 g Docaquosum. 10 adrenektomierte Ratten wurden 6 Tage vor der HCR-Bestimmung mit niedriger Adreson-Dosierung (2täglich jeweils 100 µg Adreson s. c.) behandelt. Neben sämtlichen Versuchsgruppen wurden Kontrollgruppen mit derselben Tierzahl eingestellt.

Wir nahmen an 10 Ratten auch Hypophysektomie vor. Am vierten Tage nach der Operation bzw. vierzehn Tage später, nach Behandlung mit Adreson und mit ACTH, bestimmten wir die Clearing-Aktivität auch bei dieser Gruppe.

Unsere Untersuchungen erbrachten den Beweis, dass der vollständige Ausfall der Nebennierenrindenfunktion (Adrenektomie) zu wesentlicher Steigerung der Heparin-»Clearing«-Aktivität führt. Die bei den adrenektomierten Tieren erhöhte HCR lässt sich bereits durch Einführung einer ganz geringen permissiven Cortisondosis, ähnlich wie auf Wirkung der grösseren Cortisondosis, auf den vor der Adrenektomie bestehenden, d. h. normalen Wert herabsetzen. Demgegenüber wird die bei adrenektomierten Tieren beobachtete beschleunigte HCR durch eine grosse Dosis DOC nicht normalisiert. Am intakten Tier wird die HCR-Aktivität durch eine einmalige grosse Cortisongabe herabgesetzt, wäh-

rend die einmalige grosse DOC-Dosis auf die HCR ohne Einfluss ist. Die Hypophysektomie führt, ähnlich wie bei der adrenektomierten Gruppe, zu einer bedeutenden Steigerung der Clearing-Aktivität. Diese Steigerung lässt sich jedoch weder durch Adreson noch durch DOC beeinflussen.

Unsere bei hypophysektomierten Ratten durchgeführten Untersuchungen wiesen jedoch darauf hin, dass man ausser den Glukokortikoiden noch einen wichtigen Faktor in Betracht ziehen muss. Die Hypophysektomie führt ebenfalls zu einer Steigerung der HCR, welche weder durch ACTH noch Cortison beeinflusst werden konnte. Diese Tatsache spricht für die Teilnahme, wenn auch auf indirektem Wege des auch im Fettstoffwechsel eine wichtige Rolle spielenden Somatotrophormons. Bei hypophysektomierten Ratten erklären wir die gesteigerte Clearing-Aktivität mit dem Ausfall des STH.

Beim Vergleich unserer Versuche an adrenektomierten und hypophysektomierten Ratten folgerten wir, dass in der Regulierung der Clearing-Aktivität des Hypophysen-Nebennierenrinde-Systems zwei Hormongruppen teilnehmen: STH und Glukokortikoide. Beim Ausfall des einen oder anderen Stoffes wird die HCR gesteigert. Die Tatsache jedoch, dass bei adrenektomierten Tieren sehr geringe Cortison-Dosen bereits wirksam sind, spricht dafür, dass die Glukokortikoide in der STH-Wirkung eine permissive Rolle einnehmen.

Auf Grund unserer Untersuchungen möchten wir nur auf ein gewisses umgekehrtes Verhältnis der Nebennierenrindenfunktion und der Clearing-Aktivität hinweisen. Die Nebennierenrindenhormone spielen neben ihrer direkten atherogenen Wirkung auch durch die Beeinflussung der HCR im Zustandekommen der athesklerotischen Fettstoffwechselstörung eine Rolle.

I. FORGÁCS und P. BÁLINT

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT. BUDAPEST

## Der Inulinraum als Massstab des extrazellulären Raums

In der Literatur wird der Verteilungsraum des Inulins im allgemeinen als Massstab des extrazellulären Raums akzeptiert. Der zur Bestimmung notwendige konstante Plasmainulinspiegel lässt sich beim normalen Menschen bzw. Tier nur durch kontinuierliche Infusion aufrechterhalten. Beim Menschen mit Anurie bzw. beim nephrektomierten Tier ist der Plasmaspiegel auch nach einer einzigen Inulininjektion konstant.

Überraschend wirkten die Feststellungen HAMBURGER, FINKENSTAEDT), wonach der Plasmainulinspiegel im Zustand der Anurie allmählich sinkt, woraus auf die Zunahme des extrazellulären Raums oder die Zersetzung des Inulins im anurischen Organismus geschlossen werden muss.

In einer Versuchsserie nahmen wir an Hunden bilaterale Nephrektomie vor, führten sodann i. v. eine entsprechende Inulinmenge ein und kontrollier-

ten den Plasmainulinspiegel während der gesamten Überlebensdauer. Es konnte festgestellt werden, dass etwa am 3. Tage nach der Operation der Plasmainulinspiegel wesentlich sinkt, d. h. der Verteilungsraum scheinbar grösser wird.

Um zu klären, ob es sich in diesem Fall um eine reale Vergrößerung des extrazellulären Raumes handelt, führten wir zwei verschiedene Versuche durch. In einzelnen Fällen gaben wir am 4—5. Tage eine neue Inulindosis, wobei wir feststellen konnten, dass die Verteilung der letzteren grössermässig dem Verteilungsraum des 1. Tages entsprach. In anderen Fällen gaben wir Inulin nicht postoperativ, sondern erst am 4.—5. Tage. Auch der hiernach festgestellte Inulinraum entsprach dem postoperativ üblichen Raumvolumen. In einigen Versuchen kontrollierten wir den Verteilungsraum von  $\text{Na}^{24}$  und stellten fest, dass dessen Grösse nicht bewertbar zunimmt. Aus unseren Versuchen ziehen wir den Schluss, dass die scheinbare Vergrößerung des Inulinraumes beim nephrektomierten Tier nicht der Vergrößerung des EC-Raumes entspricht, sondern mit der Zerstörung des Inulins *in vivo* zusammenhängt.

GY. PETHES

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER VETERINÄRMEDIZINISCHEN HOCHSCHULE  
UND PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## **Wirkung von Schmerzreizen auf die Natrium- und Wassere exkretion des Hundes**

Aus Literaturangaben ist bekannt, dass die Schmerzen verursachende elektrische Reizung der Haut des Hundes während der Wasserdiurese zu ihrer sofortigen Hemmung führt. Die plötzliche Abnahme der Wasserausscheidung kommt in einzelnen Versuchen durch die mit der Adrenalinmobilisierung zusammenhängende Filtrationsverminderung, in anderen Versuchen durch die Steigerung der mit der antidiuretischen Hormonsekretion zusammenhängenden tubulären Wasserreabsorption zustande. Bei unseren Versuchen wünschten wir zu klären, inwieweit die durch *i. v.* Belastung mit physiologischer Kochsalzlösung herbeigeführte erhöhte Na- und Wassere exkretion von diesen Schmerzreizen beeinflusst wird.

Die Untersuchungen wurden an wachen Hunden vorgenommen, bei denen wir 8 Stunden vor der physiologischen Kochsalzinfusion durch perorale Wassereinführung Vorhydratation durchführten. In diesem Zustand führt die Infusion der physiologischen Kochsalzlösung zur Entleerung einer grossen Na- und freien Wassermenge. Die Reizung wurde 15—30 Minuten nach der Infusion vorgenommen. Die Stärke des Reizstroms wurde so gewählt, dass diese von seiten der Tiere heftige Abwehrreaktion auslöste und bei den Kontrollversuchen mit peroraler Wasserbelastung die Wasserdiurese sofort hemmte.

Bei den in Wasserdiurese ausgeführten Kontrollversuchen sinkt die Diurese sofort auf 1/10 des Wertes vor der Reizung, und im Zusammenhang damit hört die positive Entleerung freien Wassers sofort auf. Die (endogene) Kreatinin-ausscheidung nimmt signifikant ab und nähert sich dann in der zweiten 15-Minuten-Periode nach der Reizung bei unverändert niedriger Diurese dem Ausgangswert. Die Veränderung der Natrium-Exkretion lässt sich im Hinblick auf die geringe Natriumausscheidung in Versuchen dieses Typs nicht bewerten.

Bei den vorhydrierten, mit physiologischer Kochsalzinfusion belasteten Tieren beobachteten wir, dass die Filtration nach elektrischer Reizung nicht signifikant abnimmt. Die Verminderung der Diurese ist entscheidend geringer als bei den Wasserbelastungsversuchen. Auch die Senkung der Natriumausscheidung ist von sehr geringem Ausmass. Die positive Entleerung des freien Wassers wurde von der Reizung im allgemeinen nicht beeinflusst.

Aus dieser Beobachtung geht hervor, dass die freie Wasserausscheidung, die als Charakteristikum sowohl der mit peroraler Wasserbelastung als auch der vorhydrierten Versuche mit physiologischer Kochsalzbelastung gilt, nicht durch einen völlig gleichen Mechanismus zustande kommt. Nach den Literaturangaben führt die Hypervolämie ebenso wie die Hyposmose nach Wasserbelastung durch Hemmung der ADH-Sekretion zur Wasserdiurese. Demgegenüber scheint aus unseren Versuchen hervorzugehen, dass die Hypervolämie, wenn sie freie Wasserausscheidung bewirkt, durch den von ihr ausgelösten Prozess die ADH-Sekretion viel stärker hemmt als der durch die Hyposmose hervorgerufene.

S. KISS und É. P. SZABÓ

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

### **Beiträge zur hormonalen Regulation des Phospholipidstoffwechsels der Leber**

Wir untersuchten den Phospholipidstoffwechsel der Leber an Tieren mit gesteigerter oder herabgesetzter Glykoneogenese bzw. Fettoxydation. Auf die erhöhte oder verminderte Synthese schlossen wir aus der Menge des Arsenocholins beim Einbau in Phosphatide.

Die Untersuchungen wurden an 150 g schweren Wistar-Rattenmännchen eigener Zucht vorgenommen. Arsenocholin gaben wir i. p. in der Dosierung von 4 mg/100 g Rattengewicht. 6 Stunden nach der Arsenocholinverabreichung wurden die Tiere dekapitiert, aus einem Teil der Leber As bestimmt und aus dem andern Teil die Fettextraktion nach FOLCH ausgeführt. Nach Zerstörung des extrahierten Fettes bestimmten wir seinen As- und P-Gehalt.

Im Hungerzustand ist die Glykoneogenese bzw. Fettoxydation stark erhöht. Wir untersuchten die Wirkung des Hungerns auf den Leberstoffwechsel.

Durch Hungern nehmen Synthese bzw. Stoffwechsel der cholinhaltigen Phosphatide der Leber stark zu. Der Einbau von Arsenocholin in Phosphatide wird bereits durch 24stündiges Hungern signifikant erhöht ( $p < 0,01$ ), doch wird die maximale Steigerung nach 48stündigem Hungern erzielt. Mehr als zweitägiges Hungern ist auf die Erhöhung ohne Einfluss.

Bei adrenektomierten Tieren kam die auf Wirkung des Hungerns eintretende Steigerung des Phosphatidstoffwechsels der Leber nicht zustande.

Durch Insulin- und Glukoseverabreichung werden Glykoneogenese und Fettstoffwechsel herabgesetzt. Insulin + Glukose senken den Phospholipidstoffwechsel der Leber signifikant, da der Einbau des Arsenocholins in die Phosphatide bei den behandelten Tieren im Vergleich mit den Werten der normalen signifikant niedriger ist ( $p < 0,01$ ).

Aus den Untersuchungen geht hervor, dass der Phosphatidstoffwechsel der Leber als Funktion der Fettoxydation bzw. Glykoneogenese zu betrachten ist. Wahrscheinlich nehmen die cholinhaltigen Phosphatide direkt oder indirekt an der Fettoxydation teil.

I. SZÁRA, A. SAI-HALÁSZ und Z. BÖSZÖRMÉNYI  
STAATLICHES INSTITUT FÜR NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE, BUDAPEST

### **Dimethyltryptamin als neues Psychotikum**

Wir sind als erste in der Lage, in diesem Vortrag über die Wirkung eines in seinem Effekt dem Mescaline und Lysergsäurediäthylamid (LSD 25) teilweise ähnlichen neuen Psychotikums, des Dimethyltryptamins (DMT), auf Menschen zu berichten.

DMT wurde von uns nach der Methode von SPEETER und ANTHONY synthetisiert. Für die Versuche verwendeten wir die wässrige Lösung des salzsäuren Salzes. Auf Grund von Selbstversuchen beträgt die wirksame Dosis ungefähr 0,8 mg/kg; weniger als 0,5 mg/kg sind ganz wirkungslos, bei Anwendung von mehr als 1,5 mg/kg wird das Bild von vegetativem Übelsein und Bewusstseinsstörung beherrscht. Die Substanz wirkt nur bei parenteraler Verabreichung (i. m.), peroral ist sie fast wirkungslos.

Wir gaben DMT i. m. normalen Versuchspersonen (15 Männern, 5 Frauen). Die beobachteten Symptome entsprechen einer akuten halluzinatorischen Verwirrtheit; 3—4 Minuten nach der Injektion beginnen die vegetativen Symptome: Schwindelgefühl, Blutdruckerhöhung, Taubfühlen im ganzen Körper, Mydriasis. Nach weiteren 3—4 Minuten treten massenhaft optische farbige Halluzinationen und Illusionen, Raumwahrnehmung- und Körperschemastörungen, Zwangslachen, Beklemmungsperioden, gegebenenfalls leichte Bewusstseinsstörung und teilweise extrapyramidale Zwangsbewegungen auf. Die Raumwahr-

nehmung- und Körperschemastörungen, Halluzinationen und Zwangsbewegungen dominieren halbseitig. Die akuten Symptome erreichen den Höhepunkt 10—15 Minuten nach der Darreichung, nehmen dann allmählich ab und sind nach etwa 1 Stunde verschwunden. Als Nachwirkung sind in der Hälfte der Fälle 1—2 Tage anhaltende Stimmungsreaktion, Müdigkeit und Impulsmangel zu beobachten. Die Versuchspersonen berichten nachträglich von dem während der akuten Phase durchlebten ausserordentlichen Erlebnis. Einige erlebten maximale Extase, andere im Gegensatz das Gefühl völliger Vernichtung, sie hatten Weltuntergangserlebnis.

Bei peroralen Versuchen in 12 Fällen fehlten die oben erwähnten akuten Erscheinungen völlig, nur die Stimmungsveränderung und ein Teil der vegetativen Symptome waren in viel leichter Form wahrnehmbar.

Beim Vergleich mit der Wirkung von Mescaline und LSD 25 lässt sich feststellen, dass die Symptome der mit DMT ausgelösten experimentellen Psychose zum Teil mit den Symptomen jener Mittel übereinstimmen, sich aber teilweise von diesen unterscheiden. Von den Unterschieden wollen wir die ausserordentlich kurze Latenzzeit und den raschen Ablauf sowie die Tatsache hervorheben, dass sich bei rechtshändigen Personen der bedeutsame Teil des Erlebnisses auf die linke Seite, bei Linkshändern hingegen auf die rechte Seite sich kundgibt.

Mit papierchromatographischen Untersuchungen wiesen wir nach, dass das Hauptabbauprodukt von DMT 3-Indolyl-essigsäure ist, für deren quantitative Bestimmung wir eine Extraktions- und kolorimetrische Methode ausarbeiteten. Wir stellten fest, dass nach Verabreichung von DMT auch die Menge der mit dem Harn ausgeschiedenen 5-Hydroxy-indolyl-essigsäure wesentlich zunimmt. Diese ist bekanntlich das Hauptabbauprodukt von 5-HT (Serotonin). Neben der strukturellen Ähnlichkeit dürfte es auch auf Grund dieser Angabe wahrscheinlich sein, dass DMT seine psychotische Wirkung durch Teilnahme im Serotonin-Stoffwechsel ausübt.

Zur Klärung obiger Frage sowie der Rolle der nicht dominanten Hemisphäre haben wir EEG- und biochemische Untersuchungen in Angriff genommen.

M. NEMESSURI und K. ALTMAN

LEHRSTUHL FÜR BEWEGUNGSLEHRE UND HEILGYMNASTIK DER HOCHSCHULE FÜR LEIBESÜBUNGEN,  
BUDAPEST

## **Beiträge zur Bedeutung der bei Sportbewegungen auftretenden myotatischen Reflexe**

Jede sportliche Bewegung geht mit der Verlängerung von Muskelgruppen einher und führt daher zur Auslösung myotatischer Reflexe. Ihre Analyse wird dadurch erschwert, dass bei jeder Bewegung gleichzeitig mehrere Reflexketten

funktionieren, die einander mehr oder weniger überdecken. Im Laufe unserer Untersuchungen arbeitete einer von uns eine Methode aus, die mit Hilfe von Filmaufnahmen und der von diesen hergestellten Lichtbilder die fortlaufende objektive Registrierung des motorischen Aktes ermöglicht. Zur Untersuchung der myotatischen Reflexe hielten wir die Spagatstellung für geeignet. Wir suchten folgende Fragen zu klären:

1. Lassen sich die während der Durchführung der Bewegung infolge zunehmender Muskelstreckung auftretenden myotatischen, streckungshemmenden Reflexe nachweisen?

2. Spielt der Ausbau der hemmenden Reflexe bereits in der ersten Phase des Erlernens der Bewegung eine wesentliche Rolle?

Aus den demonstrierten Lichtbildern geht hervor, dass die bei Beendigung der Bewegung erzielte maximale Abduktion nicht kontinuierlich eintritt, sondern abschnittsweise von ausgeprägter Adduktion unterbrochen wird, die weder bei der Beobachtung der Bewegung mit bloßem Auge noch am Film wahrgenommen werden konnte. Auf Grund der Lichtbilder lässt sich feststellen, dass bei der Aufnahme der Spagatstellung an den unteren Extremitäten ein doppelter Reflexmechanismus zum Ablauf gelangt: ein irritativer und ein hemmender.

Im Hinblick auf unsere Untersuchungsergebnisse sind wir der Auffassung, dass das KRESTOWNJIKOWSche Bewegungserlernungsschema der Ergänzung bedarf, da bereits in der ersten Phase des Erlernens der Bewegungen mit der Wichtigkeit des Ausbaus der hemmenden Reflexe gerechnet werden muss.

Wenn die Hemmung der myotatischen Reflexe nicht in genügendem Ausmass auftritt, so kann dies auf Grund unserer bisherigen Untersuchungen und klinischen Erfahrungen eine Erklärung dafür bieten, weshalb bei mangelhaft erlernter oder ohne ausreichende Vorbereitung ausgeführter Spagatstellung häufig in den Oberschenkelbeugern Muskelfaserrisse vorkommen.

K. NÁDOR

PHARMAKOLOGISCHE ABTEILUNG DES FORSCHUNGSINSTITUTS FÜR EXPERIMENTELLE MEDIZIN  
DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

## Über grundsätzliche Probleme der Arzneimittelforschung

Die prinzipielle Grundlage der Arzneimittelforschung bildet die auf Feststellung der Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und pharmakodynamischer Wirkung, sowie — durch den Mechanismus der Arzneimittelwirkung — auf die Kenntnis der Rezeptoren gerichtete Arbeit. Trotz sehr bedeutsamer praktischer Ergebnisse steht uns noch keine umfassende Theorie zur Verfügung, mit der wir die zur Erzielung einer bestimmten pharmakodynamischen Wirkung nötige chemische Struktur in allen Fällen im voraus feststellen oder uns auf

dem Gebiet der Medikamente von verschiedener chemischer Struktur, aber gleicher Wirkung ein einheitliches Bild gestalten könnten.

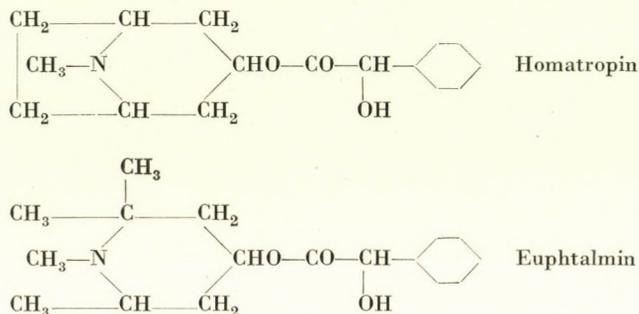
Auch die gesammelten Angaben über die Zusammenhänge zwischen Wirkung und Struktur sind grösstenteils Resultate retrospektiver Schlussfolgerungen. Die Entwicklung, die Entdeckung neuer Pharmaka, wurde durch den Mangel an Erforschung der grundsätzlichen Zusammenhänge merkwürdigerweise nicht beeinflusst. Im Vortrag wird auf die Ursachen dieser Tatsache und auf die Parallele hingewiesen, die auch in der Entwicklung der organischen Chemie festgestellt werden kann: nach der Ära der Datensammlung sind die analogen Folgerungen zur wissenschaftlichen Weiterentwicklung des Forschungsgebiets nicht mehr geeignet und müssen von neuen, auf deduktiven Schlüssen beruhenden Bemühungen abgelöst werden. Obwohl die Arzneimittelforschung grosse Erfolge erzielte, indem sie zahlreiche Mitglieder verschiedener Verbindungstypen nach allen Richtungen pharmakodynamisch untersuchte und, sofern wirksame Verbindungen ermittelt wurden, diese zu neuen Medikamenten entwickelte, kann dies doch vom wissenschaftlichen Gesichtspunkt nicht als zufriedenstellend angesehen werden. Wir müssen vielmehr bestrebt sein, in der fast unübersehbaren Auswahl die wissenschaftlich am besten begründete Wahl treffen zu können. Deshalb ist es nötig, die grundsätzlichen Zusammenhänge zwischen Wirkung und Struktur zu erforschen. Da neue Medikamente für medizinische Zwecke bestimmt sind, müssen wir als Basis der Arzneimittelforschung die These akzeptieren, dass die Erforschung neuer Pharmaka vor allem auf biologischen, pharmakologischen und nicht zuletzt auf klinisch-pharmakologischen Beobachtungen beruhen soll. Die in erster Linie chemischen, insbesondere aber die chemisch-systematologischen Versuche zählen nicht zum Bereich der Arzneimittelforschung.

Die Arzneimittelforschung besteht nicht ausschliesslich aus der Suche nach den Zusammenhängen zwischen chemischer Struktur und pharmakodynamischer Wirkung, sondern auch die Erforschung des Mechanismus der pharmakologischen Wirkung und insbesondere des auf biochemischer Grundlage gedeuteten Wirkungsmechanismus stellt eine Aufgabe ersten Ranges dar, ja die Weiterentwicklung der letzteren ist eines der dringendsten Ziele. Im Vortrag wird die grosse Bedeutung der Zusammenarbeit von Chemikern und Pharmakologen hervorgehoben.

Das Referat beschäftigt sich beinahe ausschliesslich mit der wichtigen Frage der Zusammenhänge zwischen Wirkung und Struktur, in erster Linie auf dem Gebiet der klassischen Pharmakologie, zum geringeren Teil auf dem der Chemotherapie und befasst sich im Hinblick auf die beschränkte Zeit nicht mit anderen, im übrigen sehr wichtigen Bereichen (Antibiotika, Hormone, Virus- und Krebschemotherapie usw.).

I. *Modellverbindungen.* Im Vordergrund der grundsätzlichen Probleme der Arzneimittelforschung steht die Untersuchung der sog. Modellverbindungen

der natürlichen pflanzlichen und tierischen Wirkstoffe. Die Beschäftigung mit den Modellverbindungen hat sich vom praktischen Gesichtspunkt gerade auf Grund der erzielten Resultate als sehr nützlich erwiesen, da man festzustellen vermochte, dass neben den komplizierten, vielfach synthetisch nicht oder nur schwer herstellbaren natürlichen Wirkstoffen diesen in der Form ähnliche, aber strukturell einfachere Verbindungen, die sog. Modellverbindungen, imstande sind, die gleiche pharmakodynamische Wirkung auszuüben. Als Beispiel sollen Homatropin-Euphtalmin und Östron-Modelle angeführt werden.



Neben der Tatsache, dass die Herstellung der wirksamen Modellverbindungen keine allzu schwere oder unerreichbare Aufgabe darstellt und durch unsere in Entwicklung begriffenen stereochemischen Kenntnisse immer mehr erleichtert wird, ergeben sich in theoretischer Beziehung Fragen, die sich schwer beantworten lassen. In Fällen, wo die Modellverbindung die gewünschte Wirkung nicht aufweist, bleibt uns die Erklärung, dass die bereitete Modellverbindung nicht in jeder Hinsicht dem natürlichen Wirkstoff entspricht, vor allem aber bezüglich der stereochemischen und anderer feinstruktureller Faktoren nicht. Fällt der Versuch positiv aus, ergibt sich wiederum die Frage, ob die Wirkung deshalb eingetreten ist, weil das Modell *wirklich* mit den wirkungsdeterminierenden feinstrukturellen Elementen des natürlichen Wirkstoffs übereinstimmt, d. h. die neue Verbindung nicht nur molekülmorphologisch, sondern auch in ihren feinstrukturellen Elementen als das Modell der modellierten Verbindung betrachtet werden kann, — oder ob die beiden zwar einander strukturell ähnlichen Verbindungen pharmakodynamisch auf Grund eines jeweils anderen Mechanismus wirken. In diesem Zusammenhang befasst sich das Referat mit der Frage des Wirkungsmechanismus von Euphtalmin-Homatropin und bespricht die stereochemischen Verhältnisse der Verbindungen mit Tropangerüst und der als Modell untersuchten Piperidin-Derivate. Die entscheidende Bedeutung der Stereochemie für die Erforschung der Modellverbindungen wird hervorgehoben.

Im Vortrag werden auch Modellverbindungen erwähnt und in ihrem Aufbau eingehend diskutiert, bei denen zwischen den beiden Verbindungen nicht mehr molekülmorphologische Ähnlichkeit besteht, sondern der Zusammenhang

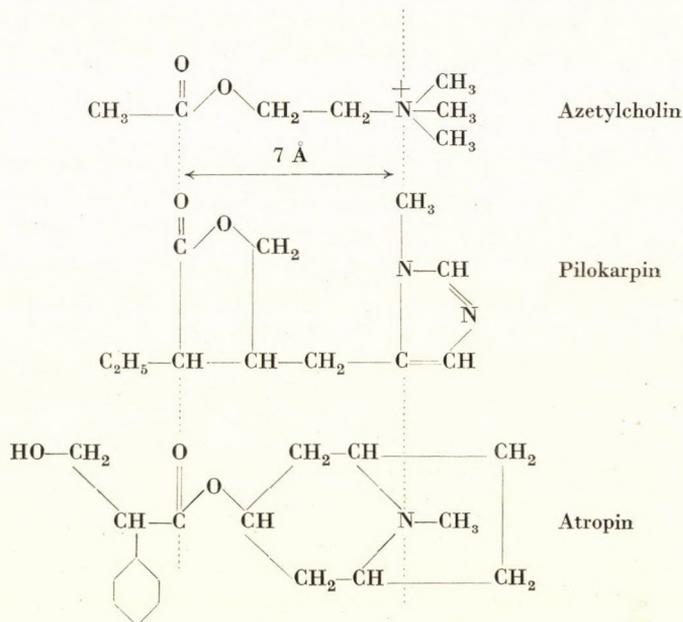
auf der prinzipiellen Ähnlichkeit einzelner Gruppen oder des ganzen Moleküls beruht (z. B. Lachesin, Homatropin).

Das Referat kritisiert ausführlich die Modellforschungen, bei denen man versucht, den wirksamen Teil auf zeichnungstechnischer Grundlage hervorzuheben und führt vom Gebiet der Morphin-Modelle derartige Beispiele an ; z. B. :



Im Zusammenhang mit den Analgetika wird die SCHUELERSche Theorie erörtert.

II. Das Wesentliche an der Untersuchung der *interprosthetischen Entfernungen* ist die Erkenntnis, dass bei mehreren pharmakodynamisch identisch wirkenden, aber in der chemischen Struktur abweichenden Verbindungen über die bisher üblichen Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung hinaus eine strukturelle Eigenschaft von grundsätzlich neuem Typ beobachtet werden kann, nämlich die, dass zwischen den aktiven (prosthetischen) Gruppen der verschiedenen Moleküle eine gut definierbare Entfernung besteht. PFEIFFER vertritt die Meinung, dass diese interprosthetische Entfernung und die dadurch aufrechterhaltenen beiden Gruppen die charakteristischen pharmakodynamischen Wirkungen bestimmen. Die bezeichnendsten Beispiele finden sich auf dem Gebiet der den Parasympathikus reizenden bzw. lähmenden Pharmaka.

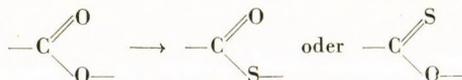


Als charakteristisches Beispiel wird Dekamethonium eingehend besprochen, eine Verbindung, die auf Grund der Erkennung der interprothetischen Entfernung entdeckt wurde; gleichzeitig wird auf seinen dem Tubocurarin entgegengesetzten Wirkungsmechanismus hingewiesen.

Die Anerkennung der interprothetischen Entfernung als des für die Wirkung *allein* verantwortlichen Faktors wäre eine allzu formalistische Auffassung der Frage. Die Erklärung der pharmakodynamischen Wirkung *nur* mit der interprothetischen Entfernung birgt die Gefahr in sich, dass wir uns von der Wirklichkeit entfernen, den tatsächlich vorhandenen strukturellen Anteil des Moleküls als sachliche Voraussetzung der Bindung an die Rezeptoren zu einem Begriff gestalten und nicht damit rechnen, dass die prosthetischen Gruppen nicht für sich, sondern mit ihrer Umgebung — aber nicht unbedingt mit einem ganzen Molekül, vielmehr mit ihrer engeren Umgebung — vom Gesichtspunkt der Wirkungsentwicklung ein Ganzes bilden. Hieraus zieht Verfasser den Schluss, dass als grundlegende Ursache der pharmakologischen Wirkung nicht allein eine gegebene interprothetische Entfernung und die beiden zugehörigen Verankerungspunkte angenommen werden können, sondern für die pharmakodynamische Wirkung die Verankerungspunkte mit ihrer Umgebung und der interprothetischen Entfernung zusammen verantwortlich zu machen sind.

Die Richtigkeit dieser Feststellung wird durch Azetylcholin-Analoga sowie die vom Autor hergestellten Verbindungen mit Kurarinwirkung bewiesen.

III. *Isosterer Bindungsaustausch.* Zahlreiche Beispiele aus der Geschichte der Arzneimittelforschung zeigen, dass einzelne Gruppen wirksamer Verbindungen ohne qualitative Wirkungsveränderung durch eine andere Gruppe substituiert werden können. Ein bekannter isosterer Austausch ist z. B. die Substitution des Benzolrings mit Thiophen oder in der Reihe der Ester



Es wird auf die Entstehung des Begriffs der Isosterie hingewiesen und BURGERS auf der Elektronentheorie beruhende Einteilung besprochen:

a) Die Anzahl sämtlicher Elektronen und auch die Struktur ihrer Atomhülle ist identisch. Z. B.



b) Die Anzahl der Elektronen ist zwar verschieden, aber die Struktur der K-Bahn identisch. Z. B.  $\text{CH}_3 \longrightarrow$  halogener Bindungsaustausch.

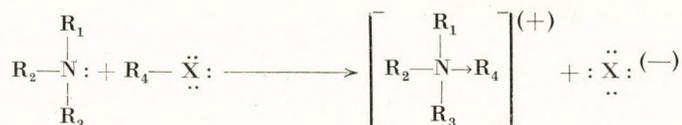
c) In die dritte Gruppe lassen sich die Atome einreihen, welche in die gleiche Säule des periodischen Systems gehören und bei denen die Zahl der Wertigkeitselektronen identisch, aber die Anzahl sämtlicher Elektronen verschieden ist. Z. B.  $-\text{S}- \longrightarrow -\text{O}-$  Bindungsaustausch.

Durch zahlreiche Beispiele wird die Durchführung der einzelnen isosteren Bindungsaustausche beleuchtet und in allen Fällen erwähnt, zu welchen pharmakodynamischen Veränderungen der Bindungsaustausch führt. Ferner werden die elektronentheoretischen Bedingungen der in der Arzneimittelchemie durchführbaren isosteren Bindungsaustausche erörtert.

Es sind auch mehrere Fälle bekannt, wo die vorgenommenen isosteren Bindungsaustausche den obigen Erfordernissen nicht entsprechen und die Isosterie nur auf der scheinbaren Identität der beobachteten pharmakologischen Wirkungen beruht. FRIEDMAN empfiehlt für diese Fälle die Einführung des Begriffes Bioisosterie.

IV. Kurz beschäftigt sich der Vortrag mit der ständig zunehmenden Bedeutung der *Antimetaboliten*. Die Wichtigkeit ihrer Erforschung insbesondere in chemotherapeutischer Hinsicht wird hervorgehoben. Auch auf die Bedeutung einer Erforschung der Antivitamine, Antiaminosäuren und Antipurine wird hingewiesen.

V. Die Anwendung der *Elektronenbindungstheorie* in der Arzneimittelforschung wird ausführlich behandelt. Verfasser gibt eine elektronentheoretische Erklärung dafür, warum die miteinander in sehr naher chemischer Verwandtschaft stehenden Verbindungen Tetramethylammoniumbromid (TMA) und Tetraäthylammoniumbromid (TEA) abweichende Wirkung aufweisen. Bekanntlich werden die ganglionären Synapsen vom ersteren gereizt, vom letzteren blockiert. Der Unterschied im Effekt beruht darauf, dass die Oniumbildung bei den quaternären Ammoniumverbindungen eine Folge des einsamen Elektronenpaares des N und in der entstandenen Ammoniumverbindung

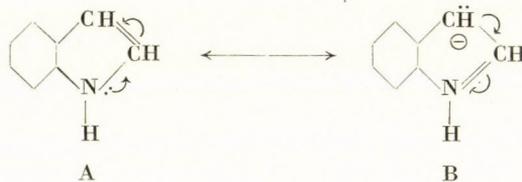


das zur Bindung erforderliche Elektronenpaar nur von einem Atom in der charakteristischen Form der kovalenten Bindung mit (der durch den Pfeil bezeichneten) Dativbindung geliefert wird. Dies hat zur Folge, dass die Anzahl der zum Kern gehörenden Elektronen nicht der Ladungszahl des Kerns entspricht und so innerhalb des Moleküls Polarität auftritt, die sich entweder vollständig oder an einem Teil des Moleküls verteilt. Die Ladungsverteilung hängt von der Elektronegativität des R und X bzw. von den Atomradien ab. Es konnte festgestellt werden, dass die C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-Gruppe eine andere Elektronenbindungsfähigkeit aufweist als z. B. die CH<sub>3</sub>- bzw. C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-Gruppe. Daraus aber können wir den Schluss ziehen, dass bei den Verbindungen vom TEA-Typ die Ladung des zentralen N-Atoms unter einen gewissen Wert sinken oder 0 gleich sein muss, damit die Verbindung eine synapsenlähmende Eigenschaft aufweise, während das

N-Atom zur curarinartigen Wirkung über eine gewisse Ladung verfügen muss. Als ergänzender Beweis dieser Theorie kann die experimentelle Tatsache angesehen werden, dass unter den gesättigten und ungesättigten heterozyklischen bisquaternären Verbindungen mit an sich identischer Grundstruktur die ersteren viel wirksamer sind als die letzteren, wo die ladungsverteilende Wirkung des konjugierten Doppelbindungssystems bereits lange bekannt ist.

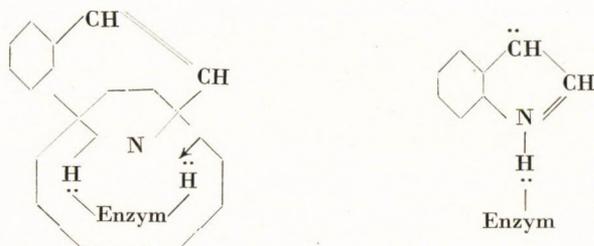
Der Autor beschäftigt sich auch mit den durch die allgemeine Struktur  $R-CO-C_2H_4-N$  (R=CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) charakterisierbaren Verbindungen von nikotinartiger und antinikotinartiger Wirkung. Bei R = CH<sub>3</sub> besitzt die Verbindung starke Nikotinwirkung, bei R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ist die antinikotinartige Wirkung kennzeichnend. Auf Wirkung der elektronenabstossenden Methylgruppe ist für die CO-Gruppe relativer Elektronenreichtum charakteristisch, und die Nikotinwirkung dürfte damit in Zusammenhang stehen. Die antinikotin-nikotinartige Wirkung wird mit der Elektronenlage der Umgebung der Oxogruppe erklärt.

Auf dem Gebiet der Chemotherapie wird im Zusammenhang mit den verschiedenen Methylindolen die Richtung der von FILDES und RYDON vorausgesetzten Elektronenverschiebungen demonstriert; nach diesen Autoren muss man mit folgenden mesomeren Grenzzuständen rechnen:



FILDES und RYDON behaupten auf Grund der Richtung der Elektronenverschiebung, dass bei den wirksamsten Verbindungen, 4- und 6-Methyl-indol, mit der Formel A, bei dem weniger aktiven 5- bzw. 7-Methyl-indol mit der Formel B gerechnet werden muss, und sind der Meinung, dass die Verbindung in der Form der Formel A viel mehr zur Reaktion mit Enzymen neigt.

Unter Berücksichtigung vorstehender Angaben ging man bei der Erklärung der wahrgenommenen bakteriostatischen Wirkung davon aus, dass in der Enzym-Substratbindung in erster Linie H-Brücken und nicht kovalente Bindungen eine Rolle spielen. Beim Indol-Gerüst ist die Bildung der H-Brücke nur von der NH-Gruppe zu erwarten, und in dieser Hinsicht besteht ihrer Ansicht nach zwischen den mesomeren Formen A bzw. B ein grundlegender Unterschied. Die genannten Autoren meinen nämlich, dass bei der Form A zwei H-Brücken entstehen können, bei der Form B jedoch nur eine; infolgedessen sind die 4- und 6-Methyl-indole am aktivsten, wo wir mit der Form A rechnen, weil die Bindung mit dem Enzym in diesem Fall am stärksten ist:



Es wird nachgewiesen, dass diese plausibel erscheinende Erklärung stark in Zweifel gezogen werden kann, und zwar deshalb, weil das einzige N-Atom auf einmal mit zwei H-Brücken an das Enzym gebunden wurde, während keine anderen Fälle bekannt sind, wo sich ein quaternär gewordenen N-Atom gleichzeitig mit zwei H-Brücken an ein anderes Atom gebunden hätte. Nach der Formel B hingegen müsste man mit einem auch wirklich vorhandenen Karbanion rechnen, obwohl dessen Halbumwandlungsgeschwindigkeit 1/1000 Sek. beträgt. Hieraus folgt, dass ungebundenes Karbanion gar nicht existieren kann, an dieses müsste sich unbedingt ein anderes elektrophiles Molekül binden. Unter Berücksichtigung all dieser Angaben vermögen wir die Folgerungen von FILDÉS und RYDÖN zur Erklärung der beobachteten Wirkungen nicht zu akzeptieren.

VI. Von den Bemühungen zur *Erkennung der Rezeptoren* werden im Vortrag die Versuche erörtert, die mit den drei Angriffspunkten des Azetylcholins und der Erforschung des dazugehörigen chemischen Strukturelementes zusammenhängen. Die Auffassung BARLOWS wird besprochen, wonach vom Gesichtspunkt der nikotinartigen Wirkung die Verbindungen mit dipolarer Struktur am aktivsten sind und die Bindung mit den Rezeptoren durch die zwischendem Keton-sauerstoff und dem Rezeptor zustande kommende HBrücke gewährleistet ist.

Im Zusammenhang mit der Untersuchung der an einem einzigen Verbindungstyp durch systematische Strukturveränderungen herbeigeführten neuen Wirkungen demonstriert Verfasser die Ergebnisse der mit GYERMEK durchgeführten Versuche, insbesondere vom Gebiet der Verbindungen mit Tropangestoff. Hier wurden folgende wichtigeren Resultate erzielt:

a) Die synapsenlähmende Wirkung der aralkyl-quaternären Derivate der Tropeine im Vergleich zu der der alkyl-quaternären Derivate ist nicht geringer, ja sogar meistens stärker, während der als unangenehme Nebenwirkung auftretende parasymphathikuslähmende Effekt auf ein Minimum sinkt. Diese grundsätzliche Feststellung bestimmte die chemische Struktur der herzustellen den Verbindungen. Das Wesentliche an dieser Struktur lässt sich dahingehend zusammenfassen, dass sich, wenn wir anstelle der alkyl-quaternären die aralkyl-quaternären Verbindungen der Tropeine herstellen, die parasymphathikuslähmenden (Antimuscarin-) Wirkung der Tropeine ohne Verminderung ihrer synapsenlähmenden (Antinikotin-) Wirkung viel besser herabgesetzt werden kann als durch Substitution der aromatischen Oxysäuren durch einfache aromatische Säuren.

Durch Veränderung der Struktur des quaternären Stickstoffs und der O-Azylgruppen lässt sich sehr bedeutende Aktivität und Selektivität erzielen. So konnte z. B. bei der Verbindung N—310 der mit Novatropin verglichene anfängliche  $q$ -Wert (22) auf nahezu das 140fache, etwa 3000, erhöht und damit das bisher aktivste synapsenlähmende Mittel hergestellt werden. Die Verbindung wirkt 40mal stärker als TEA.

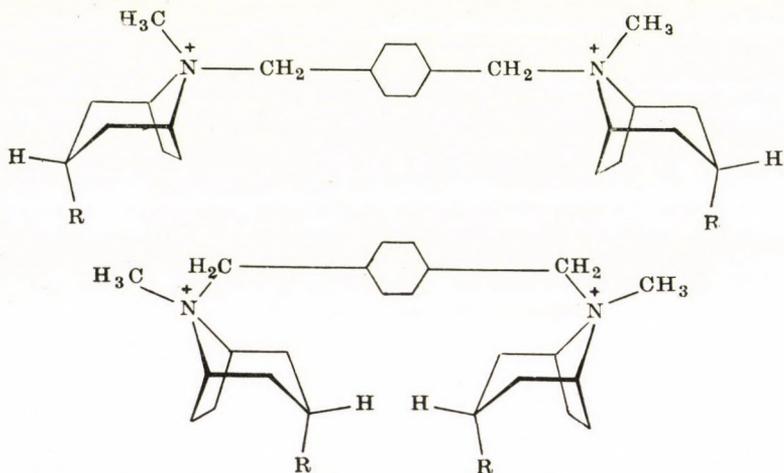
b) Vergleichen wir die Methyl- und Benzylquaternäre der mit verschiedenen Säuren azylierten Tropeine, können wir feststellen, dass die Aktivität durch Substitution von Methyl durch Benzyl um so weniger erhöht wird, je grösseren Umfang die esterifizierende Säuregruppe aufweist.

Die Erkennung dieses Zusammenhanges war deshalb nützlich, weil sie zeigte, dass wir die günstigsten Verbindungen unter den mit aromatischen Säuren von kleinem Raumbedarf azylierten Aralkyl-tropinium-Verbindungen suchen müssen.

c) Ferner war festzustellen, dass die anti-tropanol-(Tropin-)Derivate vom Gesichtspunkt der ganglionären Wirkung viel aktiver sind als die entsprechenden syn-Verbindungen ( $\Psi$ -Tropin).

d) Für das nähere Kennenlernen der Rezeptoren war die Herstellung der sog. »verkehrt quaternärisierten« Verbindungen mit Curarinwirkung sehr wichtig.

Es wird nachgewiesen, dass zwischen den auf zwei verschiedene Arten quaternärisierten Verbindungen in der Wirkung ein sehr bedeutender Unterschied besteht :



e) In anderen Versuchen untersuchten wir, welche Wirkungen durch Ausgestaltung von quaternären Gruppen, die bei den Tropeinen wesentliche Erhöhung der synapsenlähmenden Wirkung verursachen, an parasympathikuslähmenden Verbindungen ausgelöst werden können, die hinsichtlich ihrer che-

mischen Struktur nicht zu den Verbindungen mit Tropangerüst gehören. Über ihre praktische Bedeutung hinaus berührt diese Frage auch ein grundlegendes Problem der Arzneimittelforschung, ob nämlich bei einem Verbindungstyp die durch Modifikation des Moleküls zustande gekommene neue Wirkung an eine bestimmte chemische Struktur gebunden oder auf die ursprüngliche pharmakologische Wirkung des Moleküls zurückzuführen ist.

Aus den vorgenommenen pharmakologischen Untersuchungen ging hervor, dass die ganglienlähmende Wirkung durch Aralkylquaternärisierung im allgemeinen nicht wesentlich erhöht werden kann, die Senkung der parasymphathikuslähmenden Wirkung jedoch auch bei diesen Verbindungen beinahe gesetzmässig eintritt. Die Parasympathikusblocker von Piperidin-Typ, die mit den Verbindungen mit Tropangerüst eine gewisse morphologische Ähnlichkeit aufweisen, verhalten sich hinsichtlich der Entwicklung der ganglienlähmenden Wirkung anlässlich der Umbildung zu einer aralkylquaternären Gruppe ähnlich wie die Tropeine. Diese Tatsachen bestärken aber unsere bereits früher geäußerte Meinung, dass die Wirkungen auf die vegetativen Ganglien und die motorische Endplatte stereospezifisch zum Tropangerüst bzw. in diesem zu dem stuhlförmigen Piperidinring bzw. in der diesem entsprechenden 2,6-Stellung die cis-[d. h. der Endoäthylen-Kette des Tropangerüsts entsprechende] Substituenten tragenden Piperidinring gehören.

Dies sehen wir auch dadurch bestätigt, dass sich bei dem in tertiärer Form nicht parasymphathikuslähmenden Tropan die ganglienlähmende Wirkung bei der Bildung der identischen aralkyl-quaternären Gruppe nahezu genau so entwickelt wie bei den stark parasymphathikuslähmenden Tropeinen. Dies aber lässt den Schluss zu, dass die Wirkung von der chemischen Struktur abhängig ist und die ursprünglichen pharmakologischen Wirkungen des Grundmoleküls auf den während der Veränderung der Struktur entstandenen neuen Effekt ohne Einfluss sind.

Auf Grund der bisher hergestellten zahlreichen quaternären Verbindungen haben wir den Eindruck, dass die cholinergen Wirkungen durch planmässige Veränderung des Kationkopfes und der Estergruppe nach verschiedenen Richtungen sehr selektiv gestaltet werden können.

Im Zusammenhang mit den demonstrierten wichtigeren Tatsachen wird abschliessend darauf hingewiesen, dass die Arzneimittelforschung der Zukunft auf eine mit vergleichenden Methoden arbeitende, sich auf komplexe Forschungen stützende experimentelle und klinische Pharmakologie begründet werden muss, die wir auf Grund einer breit unterbauten Erforschung der Zusammenhänge zwischen Wirkung und Struktur betreiben.

## Beiträge zur Pharmakologie der mesenterialen Blutgefäße

Wir arbeiteten eine Methode aus, mit der die Wirkung von Pharmaka auf das arterielle und venöse Gefäßsystem des mit Ringer-Lösung durchströmten Mesenteriums und der Darmschlingen von Katzen in der Weise beobachtet werden kann, dass die Menge der durch das arterielle bzw. venöse System strömenden Ringer-Lösung gesondert messbar ist. So lässt sich die Reaktion der beiden Systeme auf die Wirkung von Medikamenten vergleichen.

In unserer Versuchsanordnung fließt die Ringer-Lösung, die wir bei einem mit Hg-Widerstand regulierten Druck mit Sauerstoff durchströmen lassen, in eine Kanüle ein die in die etwa 15 cm lange, zur Darmschlinge führende Vena mesenterica gebunden ist. Sind die Seitenäste sorgfältig unterbunden, gelangt die ganze Flüssigkeit durch das Kapillarsystem in die Arterie und tropft durch das in diese gebundene dünne Glasrohr heraus.

Wir schneiden jedoch die Darmschlinge auf einem etwa 3 cm langen Abschnitt auf und öffnen an dieser Stelle die Venülen und Kapillaren. Die aus diesen herausfließende Ringer-Lösung, die also nur durch das Venensystem strömte, tropft von der Spitze der etwas schräg stehenden Glasplatte herab, auf der das aus dem Mesenterium und der Darmschlinge bestehende Präparat entsprechend ausgebreitet liegt.

Ein Teil der Ringer-Lösung fließt demnach durch das ganze Gefäßsystem (Vene und Arterie); deren Menge messen wir auf Grund der aus der in die Arterie gebundenen Kanüle heraustropfenden Flüssigkeit. Durch Dividierung des Druckes (gewöhnlich 200 mm H<sub>2</sub>O) mit dem Flüssigkeitsvolumen gewinnen wir den Widerstand des ganzen Systems.

Die aus den geöffneten Venülen fließende Flüssigkeit lässt sich gesondert auffangen und messen. Hieraus können wir den in diesem Abschnitt des Venensystems herrschenden Widerstand errechnen.

Durch Adrenalin in der Konzentration  $10^{-6}$ — $10^{-7}$  wird der Widerstand im Arteriensystem bereits wesentlich erhöht, in den Venen hingegen gleichzeitig meist herabgesetzt. In den letzteren verursacht nur die Konzentration  $10^{-5}$  mässige Vasokonstriktion. Auch gegenüber Pulsoton ist das arterielle System wesentlich empfindlicher als das venöse, obwohl beide vasokonstriktiv wirken.

Durch Azetylcholin in der Konzentration  $10^{-6}$  werden die Arterien erweitert, gleichzeitig die Venen etwas, in der Konzentration  $10^{-5}$  aber stark eingeengt. Auch Histamin engt in der Konzentration  $10^{-6}$  das Venensystem gewöhnlich ein, erweitert es jedoch häufig in höherer Konzentration. Ergotoxin wirkt auf das arterielle System schwach einengend und kehrt die Wirkung von Adrenalin um; auf das Venensystem ist es wirkungslos.

Durch Strophanthin wird in der Konzentration  $10^{-6}$  der Widerstand des arteriellen Systems ausgeprägt erhöht, während diese Konzentration auf das Venensystem noch keine Wirkung entfaltet. Starke Vasokonstriktion im Venensystem wird erst durch die Konzentration  $10^{-5}$  verursacht.

Bariumchlorid wirkt auf die Arterie verengernd, während die Konzentration  $10^{-4}$  die Venen ausgeprägt erweitert. Durch Natrium nitrosum und Papaverin wird der Widerstand in beiden Systemen herabgesetzt.

I. PATAKY, A. K. PFEIFER und O. RIBÁRI  
PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Neuere Untersuchungen des auf Elektroschock folgenden Zustands

Nach dem mit Schwellenreiz herbeigeführten maximalen Elektroschock (MES) kommt es zu einer 15—30 Minuten bestehenden refraktären Periode, von der wir in früheren Untersuchungen nachweisen konnten, dass sie nicht auf mechanischer Schädigung bzw. Muskelermüdung beruht. In dieser Periode lässt sich bei den Tieren kein Schock zustande bringen, neben normalen Körperhaltungsreflexen sinkt ihre Orientierungsbereitschaft auf ein Minimum, und charakteristische Erregungssymptome treten auf: Chromodakryorrhoe, thyosis, Temperatursenkung. Ihre Empfindlichkeit chemischen Reizen (Tetracor) gegenüber bleibt unverändert.

Im Hinblick auf die bezeichnenden — und immer in einer Richtung auftretenden — mesenzephalen Erregungssymptome schien eine Untersuchung der Blutdruckregulation angezeigt. In mittelmässiger Äther- bzw. durch Verabreichung von 0,08 g/100 g Urethan herbeigeführter Narkose registrierten wir den Blutdruck der Ratten blutig. Wir stellten fest, dass innerhalb von 3—25 Minuten nach dem MES die Wirkung von Noradrenalin wesentlich abnahm, die des Adrenalins bei 15% der untersuchten Fälle geringer wurde, bei 20% verschwand und sich bei 65% umkehrte. Azetylcholin wirkte unverändert. — Auch die am atropinisierten Tier mit Azetylcholin hervorgerufene Blutdruckerhöhung verschwindet oder schlägt um. Ebenso geht bei der ergotaminbedingten Blutdrucksteigerung eine Umkehr vor sich. Bei den mit Ergotamin behandelten Tieren bleibt die blutdrucksenkende Wirkung des Adrenalins unverändert.

Nach Exstirpation der Grosshirnrinde folgt auf den MES keine refraktäre Periode, die Chromodakryorrhoe bleibt aus, und Temperaturerhöhung tritt auf. Bei diesen Tieren findet auch keine Umkehr der Adrenalinwirkung statt.

Im Laufe der Versuche konnte der Zustand der vegetativen Endapparate durch elektrische Reizung des Zentralnervensystems beeinflusst werden (*Adrenolyse*). Dies bedeutet, dass die »Einstellung« der Empfindlichkeit der vegetativen Endapparate — zumindest teilweise — unter direkter zentraler Regulation steht und (da wir totale Blockierung herbeizuführen vermochten) eine viel breitere Skala aufweist, als bisher angenommen wurde.

A. K. PFEIFER und I. PATAKY  
 PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Beiträge zur lokomotorischen Wirkung des Aktedrons

Bei weissen Ratten verursachen 0,25/100 g Aktedron motorische Erregung. Diese Erscheinung wird von der klassischen Pharmakologie und zum Teil auch von der Elektrophysiologie als kortikale Erregung angesehen. Nach unseren Versuchsergebnissen hört diese Wirkung des Aktedrons (wie zu erwarten wäre) an dekortizierten Tieren nicht auf, sondern ist beträchtlich gesteigert.

Am dekortizierten Tier wird die motorische Wirkung des Aktedrons durch intraperitoneale Verabreichung von 15  $\mu$ g/100 g Doryl (im Gegensatz zum Normalzustand) nicht gehemmt. Daraus geht hervor, dass sich der Endpunkt der einlaufenden Bahn des von uns beschriebenen peritonealen cholinergen Rezeptorsystems in der Grosshirnrinde befindet.

2 mg/100 g Morphin, die im Normalzustand die motorische Wirkung des Aktedrons vollständig hemmen, sind im dekortisierten Zustand wirkungslos oder bringen nur eine geringe Wirkungsverminderung zustande.

Von 8 mg/100 g Sevalal wird hingegen die lokomotorische Wirkung des Aktedrons genau wie im Normalzustand gehemmt.

Wie die Resultate ergaben, bildet die Grosshirnrinde nicht einen Angriffspunkt der lokomotorischen Wirkung des Aktedrons, sondern hemmt diese — im Normalzustand — bis zu einem gewissen Grade. Diese Hemmungsfunktion der Rinde wird durch den mit Morphin und Reizung der peritonealen Rezeptoren herbeigeführten Zustand gesteigert.

J. SZEGI und J. RAUSCH  
 PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Wirkung von Strophanthin-G auf das normale und gekühlte Herz-Lungenpräparat von Katzen

Die Versuche wurden an Herz-Lungenpräparaten vorgenommen, die von je 10 mit 10 g/kg Urethan narkotisierten bzw. mit Eisbeutel auf 28° C Rektaltemperatur abgekühlten Katzen hergestellt worden waren. In den Präparaten zirkulierte das eigene Blut der Katzen. Die Bluttemperatur war in unserem System 38° bzw. 28° C. Das Herz funktionierte ständig bei 60 mm Hg peripherem Widerstand. Wir registrierten den arteriellen und venösen Druck und stellten zeitweise das Minutenvolumen fest. Der Kompetenzindex der Präparate wurde nach KRAYER bestimmt. Nach Schwächung des Herzens mit Phenobarbital-Na stellten wir den Kompetenzindex erneut fest. Hiernach gaben wir zum Blut des venösen Behälters alle 5 Minuten von der 0,001%igen Strophanthin-G-Lösung, bis Herzstillstand.

Wir konnten feststellen, dass am normalen und gekühlten Präparat in der Wirkung von Strophanthin G überraschende Unterschiede bestehen. Die niedrigste wirksame Strophanthin G-Dosis an den gekühlten Präparaten war  $1,1 \mu\text{g}/6 \pm 0,08/\text{g}$  Herz, am normalen Herz-Lungenpräparat  $0,9 \mu\text{g}/\text{g} \pm 0,05$ . Viel grösser war der Unterschied zwischen der niedrigsten letalen Strophanthin-G Dosis am abgekühlten und normalen Präparat. Das erstere wird von  $5,5 \mu\text{g}/\text{g} \pm 0,74$ , das letztere von  $1,9 \mu\text{g}/\text{g} \pm 0,02$  zum Stillstand gebracht. Noch auffallender ist diese Differenz bei einem Vergleich der Wirkungsbreiten. Bei unseren abgekühlten Herz-Lungenpräparaten war die Differenz zwischen der kleinsten letalen und der wirksamen Dosis  $4,4 \mu\text{g} \pm 0,82/\text{g}$  Herz. An den Normalpräparaten stellten wir die Wirkungsbreite des Strophanthins-G mit  $1,0 \mu\text{g} \pm 0,07/\text{g}$  fest. Am gekühlten Herz-Lungenpräparat von der Katze ist also die niedrigste wirksame Strophanthin-G Dosis 1,22-mal, die geringste letale Dosis 2,9mal, die therapeutische Breite 4,4mal grösser als am normalen. Erwähnenswert ist ferner, dass das Herz im abgekühlten Zustand Phenobarbital gegenüber um 50% höhere Empfindlichkeit aufweist als im normalen. Die erwähnten Unterschiede führen wir auf den veränderten Koronarkreislauf und Stoffwechsel des Herzens zurück.

F. HERR, S. BALOG und N. JOBBÁGY

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

## Vergleich von Leitungs- und Oberflächen-Anästhetika an der isolierten Cornea

Es ist noch eine offene Frage, worauf es zurückzuführen ist, dass gewisse Anästhetika, die in der Infiltrations- und Leitungsanästhesie von starker Wirkung sind, an der Schleimhaut und an der sich ähnlich verhaltenden Cornea keine Wirkung ausüben bzw. welcher Unterschied zwischen Leitungs- und Oberflächen Anästhetika besteht.

Wir suchten diese Frage zu beantworten, indem wir Diffusionsgeschwindigkeit von Prokain, Kokain, Tetrakain und Nuperkain an der isolierten Cornea untersuchten. Die Augen von Katzen herausoperiert, 4—5 mm vom Cornearand die Sklera zirkulär abgeschnitten, die Iris abgelöst und die Cornea auf ein Glasrohr von 5 mm Durchmesser gebunden, so dass die untere Oberfläche des Rohrs nur von der Cornea bedeckt war. Die auf diese Weise vorbereitete Cornea wurde bei  $30^\circ \text{C}$  in der Lösung der oben genannten Lokalanästhetika von gleicher Mol-Konzentration inkubiert. Die Lokalanästhetika wurden in einer phosphatpufferhaltigen Ringer-Lösung von pH 7,4 gelöst, und auch in das Glasrohr gaben wir Ringer-Lösung. Nach einstündiger Inkubation bestimmte wir den Lokalanästhetikagehalt der inneren Lösung.

Die quantitative Bestimmung der Lokalanästhetika wurde mit dem Spektrophotometer vorgenommen. Wir alkalisierten die zu untersuchende wässrige

Lösung, schüttelten die frei gewordene Base des Lokalanästhetikums mit Heptan aus und photometrierten sie im UV-Licht. Bei den so durchgeführten Versuchen fanden wir, dass bei der Diffusion der verschiedenen Lokalanästhetika durch die Cornea kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden kann. Wurde jedoch die Cornea aus der Lokalanästhetikumlösung herausgenommen, gewaschen und in reiner Ringer-Lösung inkubiert, so war bei der Untersuchung des Lokalanästhetikumgehalts der Lösung nachweisbar, dass die Cornea in derselben Zeit wesentlich mehr Nuperkain und Tetrakain aufnahm als Kokain oder Prokain. Diese Reihenfolge entspricht dem Wirksamkeitseffekt obiger Lokalanästhetika an der Cornea.

Aus diesen Versuchen scheint hervorzugehen, dass zwischen dem Eindringen und der Diffusion der Lokalanästhetika durch die Cornea ein Unterschied gemacht werden muss. Die als Schleimhaut-Anästhetika bekannten Verbindungen Nuperkain und Tetrakain diffundieren in grosser Menge in die Cornea, doch tritt nur ein geringer Bruchteil dieser grossen Menge durch die Cornea. Prokain ist als Oberflächen-Anästhetikum darum nicht geeignet, weil nur eine kleine Menge in die Cornea gelangt, d. h. die Verbindung nur langsam eindringt und ein beträchtlicher Prozentsatz dieser geringen Menge durch die Cornea diffundiert; das Mittel bindet sich also schwach an die Gewebe. Die Wirkung von Kokain steht in dieser Hinsicht in der Mitte zwischen Tetrakain-Nuperkain und Prokain, aber doch eher näher zu Prokain als die starkwirkenden Oberflächen-Anästhetika.

L. ISSEKUTZ

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### **Vergleich der Wirkungen von Aether ad narcosim und peroxydverunreinigtem Äther im Tierversuch**

Beim Studium der Geschichte der Äthernarkose und der aus dem vergangenen Jahrhundert stammenden Statistiken sind wir zu der Vermutung gelangt, dass den Ätherverunreinigungen und Oxydationsprodukten bei den im Zusammenhang mit der Narkose vorkommenden Unfällen und Todesfällen keine solche Bedeutung zukommt, wie bisher angenommen wurde. Deshalb führten wir Untersuchungen mit Aether ad narcosim und einem starken peroxydhaltigen Äther durch. Wir verglichen ihre Toxizität, lokale irritierende und narkotische Wirkung.

Aether ad narcosim enthält zur Verhinderung der Peroxydbildung 0,1% Benzidin. Wir benutzten stets Präparate, in denen mit der Titan-Sulfatreaktion Peroxyd nicht nachweisbar war.

Peroxydhaltigen Äther gewannen wir durch Ultraviolettbestrahlung des gewöhnlichen Laboratoriumsäthers. Darin entstand nach 2stündiger Bestrahlung und 3tägigem Stehen 286 mg% Peroxyd. Diese Menge ist sehr gross, da im Ent-

wurf des neuen deutschen Arzneibuches als zulässige obere Grenze 1 mg% empfohlen wird.

Die akuten Toxizitätsversuche wurden an Ratten in einem geschlossenen 10 l-Gefäß vorgenommen. Eine bekannte Äthermenge wurde verdampft und am Ende des Versuchs die Ätherkonzentration der Luft mit schwefelsaurem Bichromat bestimmt. Der peroxydhaltige Äther war auf Grund der Wahrscheinlichkeitsrechnung toxischer als der reine.

Bei den chronischen Versuchen wurden je 6 junge, 60—70 gr schwere Ratten täglich eine halbe Stunde mit 4 Vol% Äther narkotisiert. Ihr Wachstum entsprach dem der Kontrolltiere. In der 16. Woche wurde die prozentuale Letalität der Konzentration festgestellt, die nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung mit dem Ergebnis der akuten Toxizitätsversuche übereinstimmte.

Die lokale irritierende Wirkung wurde mit dem *Kretschmerschen* Reflex untersucht. Wir arbeiteten eine Methode aus, nach der wir Kaninchen Luft mit bekannter Ätherkonzentration einatmen liessen, während die Atmung registriert wurde. Auf Wirkung von 0,6 vol%igem Äther trat sofort Apnoe auf, die 10—15" anhielt. Bei keinem der untersuchten Äther fanden wir in der Dauer der Apnoe Abweichungen.

Die narkotische Wirkung untersuchten wir mit unserem Apparat unter gleichzeitiger Registrierung von Atmung und Blutdruck. Im Laufe der Narkose, als die Luft 3 vol%igen Äthergehalt (mit Peroxyd) erreichte, trat Dyspnoe auf, die dann in tiefer Narkose aufhörte. Diese Dyspnoe ist wahrscheinlich durch einen Bronchialkrampf bedingt, da sie durch Adrenalingabe vorübergehend behoben werden konnte. Bei Anwendung von Aether ad narcosim tritt diese Atmungskomplikation nicht auf.

B. KELENTEY, E. STENZKY und F. CZOLLNER

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT UND APOTHEKE DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Pharmakologische Untersuchungen mit neuen Morphin-Derivaten

Wir untersuchten (an Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen) die Toxizität einiger von der Fabrik Alkaloida in Tiszavasvár hergestellter Morphin-Derivate und bestimmten sodann jene kleinsten Mengen dieser Derivate, welche die normale Atemfrequenz und das Atemvolumen der Kaninchen um 30% herabsetzen. Eine ausführliche chemische Charakterisierung der Präparate ist im Rahmen dieser Zusammenfassung — aus Patentgründen — noch nicht möglich.

Der Schwellenert der Schmerzempfindung wurde nach der Methode von HARDY, WOLFF und GOODELL (1950) an Katzen und Meerschweinchen bestimmt und hiernach — auf diese Grundempfindlichkeit bezogen — deren Veränderungen auf Wirkung der in Frage stehenden Präparate (nach subkutaner Verabreichung) gemessen. Diese Resultate wurden mit dem Mäuse-Prankenlecktest verglichen.

Obwohl diese vergleichenden Untersuchungen an verschiedenen Tierarten erfolgten, halten wir das von HARDY und Mitarbeitern ausgearbeitete Verfahren zur Bestimmung der schmerzstillenden Wirkungsstärke für eine objektivere Methode.

Ergebnisse: von den untersuchten 8 Derivaten erwiesen sich 2 pharmakologisch als aktiv, und zwar die mit A/2 und A/5 bezeichnete Verbindungen. Die Substanz A/2 übt eine annähernd gleich starke schmerzstillende Wirkung aus wie Dilaudid, da bereits 0,5 mg/kg s. c. wirksam sind. Die  $LD_{50}$  beträgt 0,02 gr/kg, was im Vergleich zu Dilaudid einen höheren Wert repräsentiert. Die andere, mit A/5 bezeichnete Substanz ist ein Morphonyl-Morphinon-Derivat und verursacht bereits nach i. v. Verabreichung von 0,005—0,01 g/kg eine 30%ige Senkung der Atemfrequenz, während die  $LD_{50}$  1,7 g/kg beträgt, so dass die Verbindung praktisch als atoxisch bezeichnet werden kann. Die Substanz A/5 verfügt über starke hustenstillende, jedoch nur über verschwindend geringe schmerzstillende Wirkung, die praktisch nicht in Betracht gezogen werden kann. Dieses experimentelle Resultat steht in Widerspruch zu der Behauptung SCHAUMANN'S (1953), wonach die schmerzstillende Wirkung mit der hustenstillenden parallel verläuft. Interessant ist ferner, dass das Derivat A/5 in der Dosierung 0,03—0,04 g/gk auch über ausgeprägte adrenolytische Wirkung verfügt.

I. BACSÓ, J. PÓRSZÁSZ und K. NÁDOR

PHARMAKOLOGISCHE ABTEILUNG DES FORSCHUNGSINSTITUTS FÜR EXPERIMENTELLE MEDIZIN DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST UND PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

## Über adrenolytisch wirkende Aminoketone

In früheren Untersuchungen fanden wir bei der Forschung nach Verbindungen von Lobelinwirkung, dass die Verbindungen vom Typ  $Ar-CO-CH_2CH_2-N<$  über sehr aktive Antinikotinwirkung verfügen, jedoch keine parasympathikuslähmende, Antihistamin- und adrenolytische Wirkung besitzen. Die analogen Verbindungen vom Typ  $Alkyl-CO-CH_2CH_2-N<$  hingegen sind durch nikotinartige Wirkung gekennzeichnet. Die gewünschte lobelinartige, das Atmungszentrum erregende Wirkung tritt in Erscheinung, wenn die Keto- Gruppe Glied eines alizyklischen Rings ist (z. B. Piperidinomethyl-cyklohexanon-2).

In neueren Arbeiten suchten wir bei diesem Verbindungstyp die Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und pharmakodynamischer Wirkung durch Erhöhung des Mol-Gewichts, d. h. Einbau kondensierter Ringe und ihrer pharmakologischen Untersuchung festzustellen. Derartige Verbindungen sind 2-Piperidinomethyl-tetralon-1 (I) sowie ihre N-substituierenden Derivate: die Dimethylamino- (II) und Pyrrolidino-Verbindungen (III). Ihre Synthese liess sich durch Kondensation der entsprechenden Ketone und des sekundären Amins nach MANNICH ausführen.

Durch die Verbindung I wird an Katzen in der Dosierung 3—5 mg/kg bei i. v. Verabreichung der Blutdruck um 50—80 mm Hg gesenkt und die blutdrucksenkende Wirkung des Adrenalins gehemmt, ja sogar umgekehrt. Die von der Verbindung verursachte Blutdrucksenkung klingt rascher ab als die adrenalin-antagonistische Wirkung. Sie verhindert auch die nach Adrenalinalgabe auftretende Nickhautreaktion. Die Verbindung hemmt die nach Abschnürung der Carotiden eintretende Blutdruckerhöhung, besitzt also eine adrenolytische Eigenschaft. Sie ist ein kompetitiver Antagonist des Adrenalins. Laut Versuchen an Hunden wird die Blutdrucksenkung von der Verminderung des peripheren Widerstands ausgelöst; auf Wirkung der Verbindung nimmt die durch die V. femoralis strömende Blutmenge zu. Sie steigert die narkotische Wirkung des Äthers und hemmt die durch Kälte eintretende Stoffwechsell-erhöhung, so dass auch mit einer zentralen deprimierenden Wirkung gerechnet werden muss. Die analogen Verbindungen II und III wirken ähnlich, aber viel schwächer als I.

Bei der I entsprechenden ganz gesättigten Verbindung, dem 2-Piperidino-methyl-dekal-on-1, geht die adrenolytische Wirkung vollständig verloren. Verengern wir den die Keto-Gruppe enthaltenden Ring (2-Piperidino-methyl-indanon-1), bleibt zwar die blutdrucksenkende Wirkung noch erhalten, doch besteht keine adrenolytische Wirkung mehr. Von dem den vorigen strukturell ähnlichen N-piperidino-methyl-phthalimid werden Blutdruck und Atmung in der Dosis 2 mg/kg stark erhöht. Dies ist auf starke ganglionäre Erregung zurückzuführen, da diese Wirkungen mit Hexamethonium-bromid gehemmt werden können.

Auf Grund vorstehender Resultate kann festgestellt werden, dass unter den Aminoketonen nur diejenigen Verbindungen über adrenolytische Eigenschaft verfügen und eine weitere Erforschung lohnen, welche einen polykondensierten Ring enthalten und in denen der die Keto-Gruppe enthaltende Ring vollkommen gesättigt und der andere Ring von aromatischem Charakter ist. Die Verbindung I wurde im Hinblick auf ihre günstigen Eigenschaften zur klinischen Untersuchung weitergegeben.

L. DECSI, GY. MÉHES und F. VARGA

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

## Über einige Eigentümlichkeiten im Stoffwechsel der Leberzellen bei experimenteller Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung

Wir untersuchten *in vitro* einige Stoffwechselprozesse in der Leber von Ratten, die mit 0,25—0,50 ml/100 g Tetrachlorkohlenstoff vergiftet wurden. Die auf Wirkung der Vergiftung eintretenden Zellstoffwechselveränderungen lassen sich folgendermassen zusammenfassen:

1. *Oxydationsprozesse*. 24 Stunden nach der Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff vermindert sich die Brenztraubensäure-, Zitronensäure- und Glu-

koseoxydation der Leberzellen sowie ihre substratfreie Atmung um 35—40%. Die Cholinoxydase-Aktivität sinkt nahezu auf die Hälfte, während die Bernsteinsäure-Dehydrogenase- und Bernsteinsäure-Oxydase-Aktivität unverändert bleiben. Die in den Oxydationsprozessen beobachtete Verminderung ist wahrscheinlich nicht eine Folge der Schädigung der Oxydationsenzyme oder Coenzyme. Die Atmung der vergifteten Zellen lässt sich nämlich durch Zugabe von Hexokinase + Adenosintriphosphatase auf das normale Niveau, ja durch Vermehrung des Kaliumgehalts im Medium auch auf das Dreifache des Normalwertes erhöhen.

2. *Phosphatasen*. Pyrophosphatase-Aktivität und alkalische Phosphatase-Aktivität bleiben unverändert; die Säurephosphatase-Aktivität und noch ausgeprägter die Adenosintriphosphatase-Aktivität nehmen im Laufe der Intoxikation ab.

3. *Phosphatester-Synthese*. Die phosphatester-synthetisierende Fähigkeit der Leberzellen der vergifteten Tiere wird nicht geschädigt.

4. *Gehalt an energiereichen Phosphaten*. Der Adenosinpolyphosphatgehalt bleibt während der Vergiftung unverändert, der Kreatinphosphatgehalt nimmt stark zu, während sich der anorganische Phosphorgehalt gleichzeitig vermindert.

5. *Fettoxydation*. Die Fähigkeit der vergifteten Zellen zur Oxydation von  $\beta$ -Oxybuttersäure bleibt im wesentlichen unverändert.

Auf Grund unserer Versuche können wir feststellen, dass bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung — im Gegensatz zu den Erwartungen — die energierzeugenden Prozesse der Leber trotz der verhältnismässig schweren histologischen Veränderungen nicht geschädigt werden und ihre Fähigkeit zur Fettoxydation gut erhalten bleibt: die Verfettung ist demnach nicht als eine Erscheinung zu betrachten, die durch irgendeine Hemmung der energierzeugenden Zellprozesse hervorgerufen wird. Unter Berücksichtigung unserer Versuchsergebnisse und der einschlägigen Literaturangaben kann man die auf Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff zustande kommende Leberverfettung nicht als Folge einer primären Schädigung der Oxydations- bzw. Phosphorylationsprozesse der Leberzellen betrachten.

J. BORSY

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

### Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Analgetika und Largactil auf die chemische Thermoregulation

In einer vorangegangenen Arbeit (HERR, BORSY, PATAKY) hatten wir festgestellt, dass Analgetika in toxischer Dosierung den  $O_2$ -Verbrauch und die Körpertemperatur der bei 17—18° C gehaltenen Tiere in hohem Masse und mehrere Stunden lang herabsetzen.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die noch nicht toxische, sondern gerade nur schmerzstillende Wirkung der Analgetika auf  $O_2$ -Verbrauch und  $CO_2$ -Erzeugung bei 16—17° C mit dem Noxonschen Diapherometer. Zu Beginn und bei Beendigung des Versuchs (5 Stunden) wurde die Rektaltemperatur der Tiere gemessen. Mit Largactil und Morphin-Largactil wurden vergleichende Untersuchungen durchgeführt.

In mässig kalter Umgebung steigt der  $O_2$ -Verbrauch der Kontrollratten nach etwa 15—30 Minuten um 60—70%. Diese Wirkung bleibt mehrere Stunden lang bestehen. Der RQ-Wert bleibt nach geringer anfänglicher Erhöhung auf dem Ausgangswert. Die Körpertemperatur der Tiere steigt am Ende der Versuchsperiode um einige Zehntelgrad.

20 mg/kg Morphin, 5 mg/kg Metadon, 50 mg/kg Dolantin zeigen bei s. c. Verabreichung hinsichtlich des  $O_2$ -Verbrauchs zwei verschiedene Wirkungen. Nach der Injektion nimmt der  $O_2$ -Verbrauch 60—80 Minuten lang auf Kälte Wirkung nicht oder kaum zu. Nach dieser Periode tritt eine etwa 4 Stunden dauernde beträchtliche Stoffwechselerhöhung auf, die bei Anwendung von Morphin durchschnittlich 160%, bei Verabreichung von Metadon und Dolantin durchschnittlich 135% ausmacht. Die Tiere erreichen den  $O_2$ -Verbrauch der Kontrolltiere etwa in der 5. Stunde. Der RQ-Wert steigt parallel mit dem  $O_2$ -Verbrauch. Die Temperatur der Tiere steigt bis zum Versuchsende um einige Zehntelgrad.

Die auf Kältewirkung eintretende Stoffwechselsteigerung wird durch Largactil in der Dosierung 5—10 mg/kg nicht gehemmt, sondern, im Gegensatz zu den bei den Kontrollen festgestellten 60—70%, sogar im Durchschnitt auf 125% erhöht (Maximum in der ersten Stunde), wonach die Wirkung eine langsam sinkende Tendenz aufweist. Die Tiere werden im Durchschnitt auf 32,4° C abgekühlt. Der RQ-Wert nimmt nach anfänglicher Senkung langsam zu. Die durch Kälte bedingte Stoffwechselsteigerung wird von Largactil nur in der Dosis 20 mg/kg s. c. gehemmt.

Nach s. c. Gabe von 20 mg/kg Morphin und 10 mg/kg Largactil — diese Dosen führen noch nicht zu Narkose — wird die morphinverursachte anfängliche stoffwechselsenkende Wirkung in geringem Ausmass herabgesetzt, doch kommt weder die durch Largactil noch die durch Morphin verursachte Stoffwechselsteigerung zustande; der Stoffwechsel der Tiere entspricht dem Niveau des Stoffwechsels der Kontrolltiere und sinkt nach der 4. Stunde. Die Ratten werden beträchtlich — im Durchschnitt auf 26,2° C — abgekühlt. Die RQ bewegt sich nach anfänglicher erheblicher Senkung auf dem Niveau des Ausgangswertes und nimmt schliesslich ab.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass sich Morphin-Largactil bei dieser Dosierung so verhalten wie die gesondert gegebenen toxischen Mengen der beiden Pharmaka und dass die erreichte Wirkung mit dem Effekt von Morphin-Skopolamin Ähnlichkeit zeigt.

L. KOCSÁR und B. ZSUGYELIK  
 PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT UND KLINIK FÜR GEBURTHILFE DER MEDIZINISCHEN  
 UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Wirkung der Phenothiazine auf die Uterusmotilität

Die Wirkung von Phenothiazin-Derivaten (Largactil, Phenergan) auf nicht gravide Uteri, gravide Uteri und solche im Involutionsstadium wurde an 42 Tieren durch *in vitro*- und *in vivo*-Versuche untersucht. Es gelangten Uterushörner von Meerschweinchen, Ratten, Kaninchen und Katzen zur Verwendung. Wir beobachteten die Wirkung der Präparate auf die spontanen Bewegungen des Uterus sowie die Reaktionen der Uterushörner der mit Largactil und Phenergan vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tiere auf die Verabreichung der in der Uterusmotilität eine Rolle spielenden Substanzen Azetylcholin, Histamin und Glanduitrin. Die Versuche ergaben folgende Resultate:

1. Die spontanen Uterusbewegungen werden von Largactil und Phenergan bereits in niedriger Dosis herabgesetzt bzw. aufgehoben und kommen erst nach längerer Zeit (1/2—1—2 Stunden) wieder in Gang.

2. Nach den *in vitro* und *in vivo* durchgeführten Versuchen werden die von Azetylcholin, Histamin und Glanduitrin hervorgerufenen Kontraktionen der graviden, nicht graviden und im Involutionszustand befindlichen Uterushörner von Largactil und Phenergan ausgeprägt herabgesetzt: durch Largactilbehandlung wird die Azetylcholin- und Histamin-Wirkung in hohem Masse, die Glanduitrin-Wirkung jedoch weniger verändert.

3. In ähnlicher Weise verringert sich die Wirkung von Azetylcholin, Histamin und Glanduitrin nach Vorbehandlung der Tiere mit Largactil und Phenergan.

T. GÁTI, A. SÁNTA und G. LUDÁNY  
 PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT UND SANITÄTSDIENST  
 DER VOLKSARMEE, BUDAPEST

## Wirkung von Phenothiazin-Derivaten auf die Darmzottenbewegung

Die Wirkung von Largactil und Phenergan auf die Bewegung der Darmzotten und den Zustand der Darmschleimhaut wurde nach der *in situ*-Methode von KOKAS und LUDÁNY an 20 mit Chloralose narkotisierten und vorher 24 Stunden hungernden Hunden untersucht. Durch lokale Anwendung von Largactil in der Konzentration  $5 \cdot 10^{-4}$  wird die Zottenbewegung bereits verringert, in der Konzentration  $10^{-4}$  vollständig arretiert. Unmittelbar nach der Anwendung ist an der Schleimhaut geringe Anämie, an den Darmzotten Tonus- und Automatiesteigerung zu beobachten. Wenige Minuten später tritt an der Schleimhaut reaktive Hyperämie auf, die Darmperistaltik wird geringer, während die

Zotten relaxieren. Auch die Automatie nimmt allmählich ab und hört für kürzere oder längere Zeit auch ganz auf. Sämtliche wahrgenommenen Veränderungen sind reversibel. Wird Largactil in die *A. mesenterica sup.* ( $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) bzw. in die *V. femoralis* ( $5 \text{ mg}/\text{kg}$ ) injiziert, ergeben sich ähnliche Resultate.

Durch die largectilbedingte Automatieverminderung wird auch die Resorption herabgesetzt. Nach unseren Untersuchungen ist die Resorption von Glukose auf Wirkung von Largactil bei Ratten um 20% geringer. Dies ist einerseits der erwähnten Wirkung zuzuschreiben und deutet andererseits unter Berücksichtigung sonstiger Literaturangaben darauf hin, dass Largactil auf die im Kohlenhydratstoffwechsel teilnehmenden Enzyme hemmend wirkt.

Die lokale (Konzentration  $5 \cdot 10^{-4}$ ) und i. v. ( $5 \text{ mg}/\text{kg}$ ) Anwendung von Phenergan sowie die gleichzeitige Darreichung beider Derivate (pharmakologische *Hibernation*) bietet im wesentlichen ein ähnliches Bild; Unterschiede bestehen nur in der Wirkungsintensität. In entsprechender Konzentration wird bekanntlich von Histamin bei i. v. bzw. lokaler Anwendung an den Darmzotten Tonussteigerung und dadurch Anämie hervorgerufen und die Automatie stimuliert. Nach vorheriger Phenergangabe bleibt die tonussteigernde, anämisierende Wirkung des Histamins aus; die Anzahl der Zottenbewegungen nimmt jedoch auch in diesem Fall zu.

In das Duodenum injizierte 0,4%ige HCl-Lösung führt infolge der humoralen Regulation (*Villikinin*) zu einer etwa 30 Minuten dauernden kräftigen Automatiesteigerung, die den höchsten Wert zwischen der 10. und 15. Minute erreicht. Bei den vorher mit Largactil bzw. Phenergan i. v. behandelten Tieren hält diese Wirkung nur einige Minuten an und tritt erst dann auf, wenn sie bei den Kontrolltieren bereits den Höhepunkt erreicht.

Unserer Ansicht nach stehen die beobachteten Erscheinungen mit der neuroplegischen, lokalanästhetischen und antihistaminartigen Wirkung der Phenothiazin-Derivate in Zusammenhang.

L. GYERMEK, G. LÁZÁR, und E. ANHEUER

PHARMAKOLOGISCHE ABTEILUNG DES FORSCHUNGSINSTITUTS DER ARZNEIMITTELINDUSTRIE,  
BUDAPEST

## Untersuchungen über die Antiserotoninwirkung von Chlorpromazin und einigen anderen Phenothiazin-Derivaten

Auf Grund früherer Beobachtungen (GYERMEK, 1953) nahmen wir an, dass die substituierten Diamine mit der allgemeinen Struktur:  $\text{R}_2 : \text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} : \text{R}_2$  Antiserotoninwirkung aufweisen können. Deshalb untersuchten wir am isolierten Rattenuterus Chlorpromazin (Largactil) sowie zu Vergleichszwecken andere Phenothiazin-Derivate (Phenergan, Diparcol, Multergan, Parsidol, Ahistan). Am aktivsten gegenüber Serotonin erwies sich Chlorpromazin, die anderen Deri-

vate zeigten in der vorstehend angegebenen Reihenfolge abnehmende Aktivität. Die drei aktivsten Derivate untersuchten wir auch in Blutdruckversuchen an dekapitierten bzw. narkotisierten und mit Ganglionblocker hypotensiv gemachten Katzen. Die mit Serotonin ausgelöste Blutdruckerhöhung wird von diesen ausgeprägt herabgesetzt. Die Wirkung von Chlorpromazin auf Serotonin war auch am isolierten Meerschweinchenileum sowie am Rattencolon nachweisbar. Am isolierten Rattenuterus wirkt Chlorpromazin gegenüber Azetylcholin, Oxytocin und Histamin erheblich schwächer, während die Antiserotoninwirkung von Phenergan weniger spezifisch ist. Nach Katzenblutdruckversuchen hemmt Chlorpromazin in der serotoninhemmenden Dosis auch die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins, während Phenergan diese Wirkung nicht ausübt. Bei den Versuchen am isolierten Rattenuterus erwies sich Chlorpromazin als bisher wirksamste Substanz mit Antiserotonineffekt.

Aus unseren Ergebnissen geht hervor, dass die starke Antiserotoninwirkung gerade für die Phenothiazine mit psychosedativer und Antischockwirkung charakteristisch ist. Deshalb nehmen wir an, dass im Zustandekommen dieser spezifischen, bisher pharmakologisch nicht genügend untersuchten Wirkungen der Antiserotonineffekt eine Rolle spielt. Die Erkennung der Antiserotoninwirkung der Phenothiazine und deren weitere Analyse bietet unserer Ansicht nach neue Möglichkeiten zur Erforschung von Medikamenten, die Chlorpromazin ähnlich wirken.

L. SZPORNÝ

PHARMAKOLOGISCHE ABTEILUNG DER CHEMISCHEN FABRIK GEDEON RICHTER, BUDAPEST

## Über die hyaluronidaseartige, spreadingsteigernde Wirkung von subkutan verabreichtem Trypsin

Die Bestimmung der Wirkungsstärke von Hyaluronidase kann durch *in vivo*- und *in vitro*-Methoden erfolgen.

Die *in vitro*-Methoden (TR, VR, MCP) beruhen auf Hyaluronsäurespaltung, die *in vivo*-Methoden auf Permeabilitätssteigerung. Bei den ersteren kann schwer auf die wirkliche therapeutische Wirkungsstärke geschlossen werden, die letzteren sind ungenau, ungewiss und lassen sich schlecht reproduzieren. Deshalb bemühten wir uns, eine zuverlässige *in vivo*-Methode zu finden.

Die unsererseits ausgearbeitete Hyaluronidasebestimmung geschieht an Ratten. In den Schwanz der Tiere spritzen wir hinter eine in 30 mm Entfernung vom Schwanzende angebrachte Ligatur subkutan 0,1 ml 2%ige Trypanblaulösung, welche auch die einzuführende Hyaluronidasemenge enthält. Wir nehmen eine auf vier Punkten beruhende Bestimmung vor, d. h. die bekannte und die zu untersuchende Substanz wird in je zwei Dosen verabreicht. Das Ausmass der Farbstoffwanderung wird vom Schwanzende an in Millimetern gemessen. Die während der gleichen Zeit zustande gekommene Farbstoffwanderung steht im

Verhältnis zur eingeführten Enzymmenge. Aus den gewonnenen Werten errechnen wir die relative Wirkungsstärke der beiden Substanzen. Die Empfindlichkeit der Methode ist auf Grund der Bewertung  $\lambda = s/b$  bei Anwendung von jeweils 5 Tieren pro Gruppe entsprechend ( $\lambda = 0,290$ ).

Wir untersuchten mit der vorstehend beschriebenen Methode die farbstoffwanderungssteigernde Wirkung von lokal verabreichten 25, 50 und 100 mg Trypsin und stellten fest, dass die Farbstoffwanderung im Verhältnis zu der nur mit Trypanblau behandelten Kontrollgruppe von Trypsin erheblich gesteigert wird. Die herbeigeführte Beschleunigung steht im Verhältnis zur Dosierung.

Die Untersuchung des Wirkungsmechanismus ergab, dass die farbstoffwanderungssteigernde Wirkung des Trypsins zeitlich anders verläuft als die ähnliche Wirkung der Hyaluronidase. Die Wirkungskurven der beiden Substanzen verlaufen bei gleicher Dosierung nicht parallel.

Mit der von uns angewandten Methode gemessen, konnte die Wirkung der Hyaluronidase durch gleichzeitige parenterale Gabe von ACTH, Cortison, INH und Butazolidin herabgesetzt werden. Dieselben Substanzen sind auf die ausbreitungsfördernde Wirkung des Trypsins ohne Einfluss.

Mit *in vitro*-Methoden — bei Durchführung der Untersuchungen verwendeten wir die mucin clot preventing (MCP) und turbidity reducing (TR) Methode — stellten wir fest, dass Trypsin die Hyaluronsäure nicht spaltet, also *in vitro* wirkungslos ist.

Aus vorstehenden Untersuchungen geht hervor, dass die ausbreitungsfördernde Wirkung des Trypsins auf andere Weise zustande kommt als der ähnliche Effekt der Hyaluronidase.

J. URI

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

### Untersuchung der antifungalen Antagonisteneigenschaft mit Actinomyceten

Infolge der ausgedehnten Anwendung der Antibiotika mit breitem Spektrum nimmt die Zahl der Pilzinfektionen stark zu. Insbesondere erschienen viele *Candida*-Stämme mit grosser Pathogenität. Ihre Bekämpfung ist eine dringende Aufgabe der Antibiotikaforschung.

Da der überwiegende Teil der in der Therapie verwendeten Antibiotika von *Actinomyceten* stammt, untersuchten auch wir 60 Actinomycetenstämme auf ihre antifungalen Eigenschaften. Die Stämme stammten aus ungünstigen Verhältnissen; es war daher zu erwarten, dass sie einen mehr universalen Stoffwechsel haben, was eventuell auch darin zum Ausdruck kommt, dass sie Wirkstoffe gegen pathogene Pilze erzeugen.

Die Untersuchungen wurden mit der zweischichtigen Agarplattenmethode vorgenommen. Die Actinomyceten-Stämme wuchsen auf dem Grundnährboden 8—10 Tage, hiernach wurden die in Maischagar gemischten *Trichophyton gypseum* und *Cryptococcus neoformans* aufgeschichtet. Grundnährböden: Nähragar, Maisch-agar, Corn Steep-agar. Nach dem Wachsen der pathogenen Pilze konnte die eventuelle Hemmungswirkung abgelesen werden.

Die Versuche ergaben folgende Resultate :

1. Antifungale, auf dem einen oder anderen Grundnährboden wachsende Aktivierung erscheint bei verhältnismässig vielen *Streptomyces*-Stämmen.
2. Mehrere *Streptomyces*-Stämme antagonisieren sowohl *Trichophyton gypseum* als auch *Cryptococcus neoformans*.
3. Die Zusammensetzung des Nährbodens ist auf die Bildung des antifungalen Antibiotikums von grossem Einfluss.
4. Die Wirkung gegen die fadenförmig wachsenden Pilze tritt nicht gleichzeitig mit dem die Vermehrung der hefeartig wachsenden Pilze hemmenden Effekt auf, obwohl die beiden Wirkungen bei mehreren *Streptomyces*-Stämmen häufig gemeinsam in Erscheinung treten.

Es gibt *Streptomyces*-Stämme, die ausschliesslich antimykotischen Wirkstoff erzeugen, und solche, die gleichzeitig antifungale und antibakterielle Antibiotika produzieren.

6. Aus dem mit SA-IX bezeichneten *Streptomyces*-Stamm isolierten wir das antifungal wirkende Antibiotikum.

I. TAKÁCS, J. URI, J. BAZSÓ und L. SÁRDY  
 FRAUENKLINIK UND PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT  
 UND ARZNEIMITTELFABRIK »HAJDÚSÁGI«, DEBRECEN

## Die experimentellen Grundlagen der therapeutischen Anwendung von Chinin-Penicillin

Der Erfolg der Penicillintherapie beruht auf dem Penicillinspiegel des Serums. Die anorganischen Penicillinsalze werden aus dem Organismus rasch ausgeschieden. Von seinen organischen Salzen gewährleiten die in Wasser schlecht löslichen bei einmaliger Injektion einen dauerhaften Blutspiegel. Aus diesen können auch die peroralen Penicillinpräparate, wie das von uns hergestellte Chinin-Penicillin, erzeugt werden.

Chinin-Penicillin hat günstige chemische Eigenschaften. Im Kaninchenversuch sichert es sowohl bei parenteraler wie peroraler Anwendung einen dauerhaften Blutspiegel.

Auf Grund der günstigen tierexperimentellen Resultate nahmen wir auch therapeutische Versuche an Menschen vor.

1. Ölige Suspension ; Ampullen mit 300 000 E, i. m. Verabreichung. Nach den an 30 Kranken gewonnenen durchschnittlichen Ergebnissen steigt der Penicillinspiegel des Serums in den ersten 6 Stunden auf etwa 0,45 E/ml und sinkt dann allmählich, doch sind auch noch nach 48 Stunden 0,3 E/ml im Blut anzutreffen.

2. Mit der wässrigen Suspension in gleicher Dosis erhielten wir nach i. m. Verabreichung ähnliche Werte wie bei Darreichung der öligen (52 Kranke).

3. Nach dem zu Vergleichszwecken verabfolgten Supracillin ist der Penicillin-Blutspiegel bereits nach 24 Stunden praktisch verschwunden.

Das parenteral gegebene Chinin-Penicillin wirkt vorteilhafter als Prokain-Penicillin und sichert einen mindestens doppelt so lange wirksamen Blutspiegel. Dies führen wir darauf zurück, dass Chinin-Penicillin ein schlecht lösliches Penicillinsalz ist und daher von der Anwendungsstelle langsam resorbiert wird.

4. Werden von 50 000 E Penicillin enthaltenden Chinin-Penicillin-Drageés auf einmal 100 000 E per os eingenommen, enthält das Serum 1 Stunde später 0,3 E/ml, und auch noch nach 6 Stunden liegt dieser Wert über dem therapeutischen Spiegel (Durchschnittswert von 107 Kranken).

5. Bei Verabreichung von Oracillin in ähnlicher Menge zu Vergleichszwecken steigt der Penicillin-Blutspiegel nicht über 0,05 E/ml (Durchschnitt von 39 Kranken).

6. Die klinischen Beobachtungen (Entfieberung usw.) stimmten mit der Entwicklung des Blutspiegels überein.

Chinin-Penicillin eignet sich deshalb zur peroralen Einführung, weil es als stabiles Penicillinsalz der zersetzenden Wirkung des Magensaftes widersteht.

GY. CSOBÁN, J. URI und T. VÁLYI NAGY

ABTEILUNG FÜR ANTIBIOTIKA DES FORSCHUNGSINSTITUTS FÜR EXPERIMENTELLE MEDIZIN  
DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN UND PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT  
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Untersuchung verschiedener Benzyl-Penicillin-Prokainsalze

Die Stämme *Penicillium chrysogenum* und *notatum* erzeugen verschiedene Penicillinarten. Vom Gesichtspunkt der Herstellung und auch in therapeutischer Hinsicht verfügt G-(benzyl)-Penicillin über die günstigsten Eigenschaften. In der Praxis sind verschiedene seiner Salze in Gebrauch. Die Mehrzahl der in Verkehr befindlichen Penicillinpräparate enthält das schlecht wasserlösliche, dauerhaften Blutspiegel und protrahierte Wirkung sichernde Prokainsalz. Für die Praxis ist die Feststellung von Wichtigkeit, ob die von verschiedenen Fabriken hergestellten G-Penicillin-Prokainsalze gleichen Wert aufweisen. Um diese Fragen zu klären, verglichen wir die Eigenschaften der von verschiedenen Stellen beschafften Prokainsalze.

Es stellte sich zwar bei *in vitro*-Versuchen und experimentellen therapeutischen Untersuchungen heraus, dass die von verschiedenen Fabriken stammenden Salze in chemotherapeutischer Hinsicht gleichwertig sind, aber es interessierte uns jedoch, ob nicht durch feinere Analyse Unterschiede festgestellt werden können.

Zur Ermittlung des Reinheitsgrades der Antibiotika und ihrer qualitativen Nachprüfung ist die Papierchromatographie die präziseste Methode. Auch auf anderen Gebieten der Antibiotikaforschung bietet diese Methode sehr wesentliche Hilfe. So wandten wir sie zur Untersuchung der Penicillinproduktion von Dermatophyten, zur Prüfung der Wirkung von Präkursoren sowie zum Nachweis neuer biosynthetischer Penicilline an.

Unsere Versuche ergaben, dass die verschiedenen »reinen« G-Penicillin-Prokainsalze fast in allen Fällen in mehr oder minder grosser Menge auch andere Penicillinarten enthalten, die in der Fermentflüssigkeit naturgemäss in grösserer Menge anzutreffen sind und mit den bisher gebräuchlichen Reinigungsverfahren nicht vollkommen entfernt werden können. Es gelang uns, eine Methode zur Herstellung eines G-Penicillinpräparats von analytischer Reinheit auszuarbeiten.

I. BÉKÉSI, R. BOGNÁR und J. URI

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT UND INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## Antifungale Untersuchung der 8-Oxychinolin-Derivate und p-Oxybenzoesäure-Ester

Die bisher bekannten Substanzen von antifungaler Wirkung entsprachen den an sie geknüpften Erwartungen weder bei lokaler und noch weniger bei innerer Anwendung.

Unter Berücksichtigung der Eigenschaften, über welche die sicher antifungal wirkenden Substanzen verfügen müssen (gute Penetrationsfähigkeit, vor allem fungizide Wirkung, Resorption aus dem Magen-Darmtrakt, gegebenenfalls Sicherung eines entsprechenden Blutspiegels, keine irritierende und toxische Wirkung usw.) beschäftigten wir uns mit den Methylderivaten von 8-Oxychinolin und den Estern der p-Oxybenzoesäure. Wir untersuchten ihre fungistatische und fungizide Wirkung an *Dermatophyten*- und *Candida*-Stämmen.

1. Von den Methyl-oxychinolinen wirken auf *Dermatophyten* und *Candida albicans* die 4- und 5-Methyle am ausgeprägtesten; in der Konzentration 1 mg/ml sind sie von statischer Wirkung und in 50 mg%iger Lösung töten sie die Pilze in 15 Minuten. Hinsichtlich der Toxizität wirkt 5-Methyl am günstigsten; an weissen Mäusen ist die  $LD_{50} = 1$  g/kg. Da sich in bezug auf Wirkung und Toxizität die 5. Stellung als am günstigsten erwies, substituierten wir hier die 5-Äthyl- und 5-Azeto-Derivate, die noch günstigere Wirkung zeigten als das

5-Methyl. Wir konnten nachweisen, dass die Wirkung der Derivate auf Chelatbildung beruht.

2. Unter den Estern der p-Oxybenzoesäure (von Methyl bis Lauryl) nimmt die Wirkung auf *Dermatophyten* bis zum Oktyl-Ester zu (1 mg/ml) und bei den höheren Gliedern ab. Bei Untersuchung an *Candida*-Stämmen nimmt die Wirkung bis zum n-Butylester zu (25 mg/ml), von da an allmählich wieder ab. Auf Grund der Toxizität und chemischen Eigenschaften hat sich der n-Butylester als ein Derivat erwiesen, welches bei chemotherapeutischer Anwendung die experimentelle *Candida*-Infektion von Mäusen in der Dosis 1 g/kg abwehrt (A. CSILLAG). Die bisher erzielten therapeutischen Ergebnisse waren — insbesondere bei *Candida*-Infektion — durchaus zufriedenstellend.

Zur antifungalen Wirkung ist die OH-Gruppe in para-Stellung unbedingt erforderlich, da die antifungale Wirkung vollständig aufhört, wenn ein Austausch mit  $\text{NO}_2$  und  $\text{NH}_2$  erfolgt, während die Wirkung bei Austausch mit Cl wesentlich abnimmt.

E. JENEY und T. ZSOLNAI

HYGIENEINSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, DEBRECEN

## **Die entwicklungshemmende Wirkung der chelatekomplexbildenden Verbindungen, Karbonyl-Reagenzien und hypothetischen Sulfhydryl-Inhibitoren auf *Saccharomyces cerevisiae* und Untersuchung ihres biochemischen Wirkungsmechanismus**

In vorangegangenen Versuchen hatten wir die entwicklungshemmende Wirkung von gegenüber verschiedenen Mikroorganismen als am wirksamsten befundenen 80 Verbindungen auf *Saccharomyces cerevisiae* auf synthetischem Nährboden (Glukose + anorganische Bestandteile) untersucht und den biochemischen Wirkungsmechanismus der als wirksam festgestellten Verbindungen studiert.

Von den untersuchten Verbindungen zeigten 37 chelatekomplexbildende Eigenschaft, 10 waren Karbonyl-Reagenzien, 33 hypothetische Sulfhydryl-Inhibitoren.

Ferner wurde die Hemmungswirkung der einzelnen Verbindungen auf die Glukosegärung der Hefe (d. h. auf ihr Zymase-System), auf die Atmung, die Dehydrogenase und das SCHARDINGER-Enzym untersucht. Ausserdem prüften wir auch die Hemmungswirkung der untersuchten chelatekomplexbildenden Verbindungen auf die Katalase und Zytochromoxydase der Hefe, ferner auf die aus der Meerrettichwurzel stammende Peroxydase und die aus der Kartoffelknolle stammende Polyphenoloxydase.

Wir suchten qualitative und quantitative Zusammenhänge zwischen der auf die einzelnen Enzyme ausgeübten Hemmungswirkung und der auf die Hefe ausgeübten vermehrungshemmenden Wirkung der untersuchten Verbindungen zu ermitteln.

Es wurde festgestellt, dass die untersuchten chelatekomplexbildenden Verbindungen ihre vermehrungshemmenden Wirkungen weder durch Lähmung der Eisenporphyrinkomplexe enthaltenden Enzyme noch durch Hemmung des Riboflavin und Molybden enthaltenden Schardinger-Enzyms, sondern durch Hemmung der Funktion anderer, bisher nicht näher bekannter,  $\text{Co}^{++}$ -,  $\text{Mo}^{++}$ - oder  $\text{Fe}^{++}$ -haltiger, bei der Vermehrung grampositiver Mikroorganismen — und daher auch der *Saccharomyces cerevisiae* — eine unerlässliche, wichtige Rolle spielender Enzyme ausüben.

Ein Teil der untersuchten hypothetischen Sulfhydryl-Inhibitoren ist mehr oder weniger imstande, die Funktion des Zymase-Systems und dadurch die Glukose-Utilisation der Hefezellen zu hemmen. Die Konzentrationen des Zymase-Systems, welche Hemmung herbeiführen, sind jedoch wesentlich niedriger als die Vermehrungshemmung hervorrufenden Konzentrationen.

Wir sind der Auffassung, dass sich die Hemmungswirkung der Sulfhydryl-Inhibitoren nicht nur auf einige, sondern auf zahlreiche Sulfhydryl-Enzyme erstreckt, und dass die beobachtete Vermehrungshemmung von diesen Enzymen durch die von ihnen herbeigeführte verschieden starke Funktionshemmung oder Funktionsverminderung *gemeinsam* hervorgerufen wird.

Die Empfindlichkeit der einzelnen Sulfhydryl-Enzyme gegenüber den verschiedenen Sulfhydryl-Inhibitoren ist verschieden; daraus werden sich — nach weiteren eingehenden Untersuchungen — gewisse Folgerungen über die Lage und Rolle der Sulfhydryl-Gruppen innerhalb des Enzym-Moleküls ziehen lassen.

## I N D E X

|  |    |
|--|----|
| <i>Lissák, K.</i> : 25 Jahre Ungarische Physiologische Gesellschaft .....  | 3  |
| <i>Tigyi, J.</i> : Kalium- und Phosphor-Isotopenaustausch in tätigen Muskeln .....   | 7  |
| <i>Niedetzky, A.</i> : Untersuchungen des $K^{42}$ -, $Na^{24}$ - und $P^{32}$ -Ionenaustauschs in tätigen Nerven .....  | 8  |
| <i>Garamvölgyi, N.</i> : Elektrische Reizung von isolierten nativen Fibrillen .....  | 8  |
| <i>Ernst, E.</i> : Über den heutigen Stand des Erregungsproblems .....   | 9  |
| <i>Jancsó, N.</i> : Pharmakologische Analyse der Funktion und Rezeptorstruktur der Schmerznervenendigungen .....   | 11 |
| <i>Kovács, T., Kövér, A.</i> : Veränderung der Cholinesterase-Aktivität der quergestreiften Muskeln nach motorischer Denervation .....   | 14 |
| <i>Varga, E., Hetényi, E.</i> : Die Veränderung der Azetylcholinempfindlichkeit und Cholinesterase-Aktivität der Skelettmuskeln in der Ontogenese .....  | 15 |
| <i>Kövér, A., Kovács, T.</i> : Untersuchung der Spezifität der Myosincholinesterase .....  | 16 |
| <i>Ángyán, A.</i> : Neues, beschleunigtes Abwehrreflex-Analyseverfahren der Typuseigentümlichkeiten der höheren Nervenfunktion .....   | 17 |
| <i>Ádám, Gy.</i> : Beiträge zu der mit der Nierentätigkeit zusammenhängenden Funktion der frontalen Hirnrindengebiete .....  | 18 |
| <i>Kelemen, K., Knoll, J., Knoll, B.</i> : Untersuchung der Grosshirnhemmung im Zusammenhang mit der aktiven bedingten Reflexfähigkeit .....   | 19 |
| <i>Vereby, Gy., Kékesi, F., Grastyán, E.</i> : Vergleichende Untersuchung der Aktivierungssysteme des Hippocampus und des Hirnstammes durch Reizung und EEG-Analyse während des natürlichen Schlafes ..... | 21 |
| <i>Lissák, K., Endrőczy, E., Fábíán, I.</i> : Weitere Untersuchungen über die Wirkung der humoralen Hemmungsfaktoren .....   | 22 |
| <i>Karády, S., Kiss, L., Thuránszky, K.</i> : Beiträge zur Pathophysiologie des traumatischen Schocks .....  | 23 |
| <i>Fonyó, A., Kovách, A. G. B., Kovách, E.</i> : Makroerg-Phosphatresynthese in vivo im Hirn von Ratten im Schockzustand .....   | 24 |
| <i>Csalay, L., Zombori, J., Komorőczy, K.</i> : Untersuchungen des histaminbindenden Mechanismus der Organe .....  | 25 |
| <i>Lichtneckert, I., Kádár, P., Gerbner, M.</i> : Neue Untersuchungsmethode der oberen motorischen Neuronen und einige damit nachgewiesene Erscheinungen .....   | 25 |
| <i>Knoll, J., Knoll, B., Kelemen, K., Balázs, I.</i> : Über die Steuerung des Ionengleichgewichts zwischen Zellen und umgebender Flüssigkeit beim isolierten Forscherherzen .....                          | 27 |
| <i>Zsindely, A., Tóth, B., Szabolcs, M., Tankó, B.</i> : Enzymatischer Abbau der Ribonukleinsäurefraktion normaler und kanzeröser Gewebe .....   | 28 |
| <i>Erdős, T., Tomcsányi, A.</i> : Induzierte Benzoessäureoxydase-Synthese .....  | 29 |
| <i>Kramer, M., Straub, F. B.</i> : Über die Zusammenhänge zwischen induktiver Enzymproduktion und Nukleinsäuresynthese .....   | 29 |
| <i>Dénes, G., Polgár, L.</i> : Untersuchungen über den infektiösen virusvermehrungshemmenden Mechanismus der Diaminoakridine .....   | 30 |

|  |    |
|--|----|
| <i>Gárdos, G.</i> : Über die Kaliumpermeabilität der menschlichen roten Blutkörperchen . . . . .   | 31 |
| <i>Josepovits, G., Sz. Hermann, V., Zsüberács, B., Vodnyánszky, L.</i> : Wirkung von Vitamin E auf die Muskeleiweißsynthese . . . . .  | 32 |
| <i>Bárány, M., Bárány, K., Guba, F., Kőteles, Gy., Nagy, E.</i> : Herstellung von Aktin ohne vorherige Myosinextraktion . . . . .  | 33 |
| <i>Bot, Gy., Jókay, I.</i> : Bildung von Muskelphosphorylase im Homogenat . . . . .  | 34 |
| <i>Guba, F., Hajóssy, Gy.</i> : Elektronenmikroskopische und chemische Untersuchung des glatten Muskelgewebes . . . . .  | 35 |
| <i>Banga, I., Bagdy, D., Hegyeli, E.</i> : Die mukolytischen Enzyme des Pankreas . . . . .   | 36 |
| <i>Baló, J., Banga, I., Szabó, D.</i> : Der chemische Aufbau der kollagenen Fasern und der Zusammenhang zwischen ihrer Kontraktion und Relaxation . . . . .  | 37 |
| <i>Antoni, F.</i> : Verdauung von Serumalbuminen mit intrazellulärer Proteinase . . . . .  | 38 |
| <i>Feuer, G., Szabó, G.</i> : Untersuchung von Thyroxin und Trijodthyronin bei Schilddrüsenerkrankungen . . . . .  | 38 |
| <i>Szatmári, É., Julesz, M., Holló, I., Farkas K., Szuszekár, J.</i> : Neuere Untersuchungen über die Hemmungswirkung der Hyaluronidase auf die Schilddrüsenfunktion . . . . .                               | 39 |
| <i>Nagy, I. V., Lajos, T.</i> : Wirkung von Thyroxin und Thyroxinderivaten auf den Energieumsatz der Ratte . . . . .   | 40 |
| <i>Kertai, P., Sós, J., Csuzi, S.</i> : Wirkung der Tyrosin-Antimetaboliten auf die $J^{131}$ -Bindung der Schilddrüse . . . . .   | 40 |
| <i>Szentiványi, A., Székely, J.</i> : Wirkung der konstanten Reizung hypothalamischer Strukturen durch Tiefenelektroden auf den histaminbedingten und anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens . . . . . | 41 |
| <i>Flerkó, B., Bárdos, V.</i> : Sexualsteroidempfindliche Strukturen im Hypothalamus . . . . .   | 43 |
| <i>Antal, J., Kovách, A. G. B., Irányi, M., Gosztonyi, Gy.</i> : ACTH- und Cortisonempfindlichkeit hypothalamuslädierter Tiere . . . . .   | 44 |
| <i>Kokas, E., Kurucz, J.</i> : Wirkung der Hypothalamusläsion auf Arbeitsleistung und Nebenniere . . . . .   | 45 |
| <i>Szalay, Gy., Endrőczy, E., Kovács, S.</i> : Einfluss der Hypothalamusläsion auf die Entwicklung des neugeborenen Tieres . . . . .   | 47 |
| <i>Tigyí, A., Lissák, K., Miriszlai, E., Kis, E.</i> : Die Bedeutung der vegetativen Repräsentation des Dienzephalons im Zustandekommen des Vagustodes . . . . .   | 47 |
| <i>Endrőczy, E., Illey, Gy., Tolnai, T.</i> : Beiträge zur neuralen und endokrinen Regulation des sexuellen Verhaltens . . . . .   | 48 |
| <i>Thuránszky, K., Csetry, Cs.</i> : Hypothermie und intravasale Aggregation (Sludge) . . . . .  | 49 |
| <i>Pórszász, J., Such, Gy., Pórszász—Gibisz, K.</i> : Interozeptive zirkulatorische und respiratorische Chemoreflexe . . . . .   | 50 |
| <i>Hetényi, E., Szücs, E., Went, I.</i> : Analyse der biphasischen Wirkung des Adrenalins an künstlich durchströmten hinteren Extremitäten von Hunden . . . . .  | 52 |
| <i>Szücs, E., Hetényi, E., Went, I.</i> : Untersuchung der auf Adrenalin eintretenden Vasodilatation an denervierten Extremitäten . . . . .  | 53 |
| <i>Kiss, E., Szentiványi, M.</i> : Über den segmentalen Ursprung der durch das Ganglion stellatum verlaufenden präganglionären sympathischen Fasern . . . . .  | 54 |
| <i>Szentiványi, M., Kiss, E.</i> : Beiträge zur Innervation der Koronarien . . . . .   | 55 |
| <i>Földi, M., Kovách, A. G. B., Roheim, P., Papp, M., Koltay, E.</i> : Über die vom ADH unabhängige Wirkung der intracarotisch gegebenen hypertonen NaCl-Lösung auf die Nierenfunktion . . . . .             | 56 |
| <i>Fekete, Á., Follmann, P., Markel, É.</i> : Die Nierenfunktion chronisch-spinaler Hunde . . . . .  | 57 |
| <i>Kiss, É., Bálint, P., Szalay, Zs.</i> : Weitere experimentelle Angaben über die Bewertbarkeit der Clearancemethoden . . . . .   | 58 |
| <i>Hajdu, A., Misik, Zs. B.</i> : Wirkung von Novokain und Serpasil auf die Natriumexkretion   | 59 |
| <i>Hetényi, G. jun., Fröhlich, M.</i> : Wirkung des hohen Blutzuckerspiegels auf die Funktion der Nebenniere . . . . .   | 59 |
| <i>Martonosi, A., Szabó, É. P.</i> : Vergleichende Untersuchung der Glukose-, Fruktose-, Galaktose-, Mannose- und Sorbose-Resorption am isolierten Rattendarm . . . . .                                      | 61 |

|   |     |
|---|-----|
| <i>Forbáth, M.</i> : Wirkung von Glukagon auf normale, hungernde und pankreasdiabetische Hunde .....  | 62  |
| <i>Gáspár, Zs., N., Tóth, B. L.</i> : Zuckerresorptionsversuche an neugeborenen Tieren .....  | 63  |
| <i>Juhász, B., Gerner, M., Szegedi, B., Mester, Z.</i> : Über die Wirkung einiger Ganglienblocker und neural wirkender Substanzen auf die Gallenwege .....                                | 64  |
| <i>Szatai, I., Szalay, S., Kocsár, L., Ujhelyi, Cs., Keszttyús, L.</i> : Beiträge zum Wirkungsmechanismus des Kobaltions .....  | 65  |
| <i>Melczer, M., Kiss, Gy.</i> : Beiträge zur retikuloendothelialen Speicherung und Phagozytose der weissen Blutzellen .....   | 66  |
| <i>Döklen, A., Csalay, L., Li Bok Nam, Vajda, Gy., Ludány, G.</i> : Anaphylaktoide Reaktion und die Hemmung des Zersetzungsprozesses .....  | 67  |
| <i>Krompecher, St., Lelkes, Gy., Galamb, B., Kerner, A.</i> : Wirkung der Eierschalenfütterung auf die Blutbildung .....  | 68  |
| <i>Tarján, R., Krámer Magdalene</i> : Untersuchungen über den Karotinstoffwechsel .....   | 69  |
| <i>Sándi, E.</i> : Die katalytische Zersetzung einiger cholinesterasehemmender Substanzen und die Hemmung des Zersetzungsprozesses .....  | 70  |
| <i>Sávay, Gy., Csillik, B.</i> : Wirkung von enzymhemmenden Mitteln auf den Kaliumgehalt des Ranvierschen Schnürrings .....   | 71  |
| <i>Halmágyi, D., Kovács, B., Neumann, P., Kenéz, I.</i> : Die Rolle der Nebenniere im Mechanismus der Hemmungswirkung des Lobelins auf das durch Chlorpikrin verursachte Lungenödem ..... | 72  |
| <i>Róna, Gy., Kerényi, N., Bretán, M., Oblatt, E.</i> : Untersuchungen über die experimentelle Erzeugung der Angiopathia diabetica mit ACTH bzw., Cortison .....                          | 73  |
| <i>Pintér, I., Kováts, T. Gy., Karády, S.</i> : Die Rolle der Nebenniere in der „Clearing“-Reaktion .....   | 73  |
| <i>Forgács, I., Bálint, P.</i> : Der Inulinraum als Massstab des extracellulären Raums .....  | 75  |
| <i>Pethes, Gy.</i> : Wirkung von Schmerzreizen auf die Natrium- und Wasserexkretion des Hundes .....  | 76  |
| <i>Kiss, S., Szabó, É. P.</i> : Beiträge zur hormonalen Regulation des Phospholipoidstoffwechsels der Leber .....   | 77  |
| <i>Szára, I., Sai—Halász, A., Böszörményi, Z.</i> : Dimethyltryptamin als neues Psychotikum .....   | 78  |
| <i>Nemessuri, M., Altman, K.</i> : Beiträge zur Bedeutung der bei Sportbewegungen auftretenden myotatischen Reflexe .....   | 79  |
| <i>Nádor, K.</i> : Über grundsätzliche Probleme der Arzneimittelforschung .....   | 80  |
| <i>Issekutz, B. sen., Dobrovits, T., Székely, M.</i> : Beiträge zur Pharmakologie der mesenterialen Blutgefässe .....   | 90  |
| <i>Pataky, I., Pfeifer, A. K., Ribári, O.</i> : Neuere Untersuchungen des auf Elektroschock folgenden Zustands .....  | 91  |
| <i>Pfeifer, A. K., Pataky, I.</i> : Beiträge zur lokomotorischen Wirkung des Aktedrons .....  | 92  |
| <i>Szegi, J., Rausch, J.</i> : Wirkung von Strophantin-G auf das normale und gekühlte Herz-Lungenpräparat von Katzen .....  | 92  |
| <i>Herr, F., Balog, S., Jobbágy, N.</i> : Vergleich von Leitungs- und Oberflächen-Anästhetika an der isolierten Cornea .....  | 93  |
| <i>Issekutz, L.</i> : Vergleich der Wirkungen von Aether ad narcosim und peroxydverunreinigtem Äther im Tierversuch .....   | 94  |
| <i>Kelentey, B., Stenszky, E., Czollner, F.</i> : Pharmakologische Untersuchungen mit neuen Morphin-Derivaten .....   | 95  |
| <i>Bacsó, I., Pórszász, J., Nádor, K.</i> : Über adrenolytisch wirkende Aminoketone .....   | 96  |
| <i>Decsi, L., Méhes, Gy., Varga, F.</i> : Über einige Eigentümlichkeiten im Stoffwechsel der Leberzellen bei experimenteller Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung .....                       | 97  |
| <i>Borsy, J.</i> : Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Analgetika und Largaetil auf die chemische Thermoregulation .....  | 98  |
| <i>Kocsár, L., Zsugyelik, B.</i> : Wirkung der Phenothiazine auf die Uterusmotilität .....  | 100 |
| <i>Gáti, T., Sánta, A., Ludány, G.</i> : Wirkung von Phenothiazin-Derivaten auf die Darmzottenbewegung .....  | 100 |
| <i>Gyermek, L., Lázár, G., Anheuer, E.</i> : Untersuchungen über die Antiserotoninwirkung von Chlorpromazin und einigen anderen Phenothiazin-Derivaten .....                              | 101 |

|  |     |
|--|-----|
| <i>Szporony, L.</i> : Über die hyaluronidaseartige, spreadingsteigernde Wirkung von subkutan verabreichtem Trypsin .....   | 102 |
| <i>Uri, J.</i> : Untersuchung der Antifungalen Antagonisteneigenschaft mit Actinomyceten   | 103 |
| <i>Takács, I., Uri, J., Bazsó, J., Sárdy, L.</i> Die experimentellen Grundlagen der therapeutischen Anwendung von Chinin-Penicillin .....  | 104 |
| <i>Csobán, Gy., Uri, J., Vályi-Nagy, T.</i> : Untersuchung verschiedener Benzyl-Penicillin-Prokainsalze .....  | 105 |
| <i>Békési, I., Bognár, R., Uri, J.</i> : Antifungale Untersuchung der 8-Oxychinolin-Derivate und p-Oxybenzoesäure-Ester .....  | 106 |
| <i>Jeney, E., Zsolnai, T.</i> : Die entwicklungshemmende Wirkung der chelatekomplex-bildenden Verbindungen, Karbonyl-Reagenzien und hypothetischen Sulfhydryl-Inhibitoren auf <i>Saccharomyces cerevisiae</i> und Untersuchung ihres biochemischen Wirkungsmechanismus ..... | 107 |

