

M. STRELL, München: *Über Chlorophyll*.

Vortr. berichtete über die Synthese des Chlorophyll  $a^2$ ) und wies auf die im Zusammenhang damit in der Presse erschienenen Sensationsmeldungen hin, die zum großen Teil auf einer Verwechslung von Chlorophyll- und Photosynthese beruhten.

W. STICH, München: *Störungen der Porphyrin-Biosynthese bei Blei-Vergiftung*.

Das Blei besitzt eine besondere Affinität zum erythrozytären System. Bei der Bleivergiftung kennen wir die vermehrte Ausscheidung von Koproporphyrin III im Harn und die Vermehrung des Erythrocyten-Protoporphyrins IX, welche im Fluoreszenz-Mikroskop in Form der Fluorescyten und auch durch analytische Bestimmung nachweisbar ist. Da die Bleivergiftung gewisse Ähn-

<sup>2)</sup> M. Strell, A. Kalojanoff u. H. Koller, Angew. Chem. 72, 169 [1960].

lichkeit zur akuten Porphyrie aufweist, wurden Untersuchungen über das Verhalten der Porphyrin-Vorstufen  $\delta$ -Aminolävulin-säure und Porphobilinogen bei Blei einwirkung und Bleivergiftung ausgeführt. Es ließ sich eine isolierte Vermehrung der  $\delta$ -Amino-lävulin-säure im Harn nachweisen, welche quantitativ gegenüber den bisher bekannten Störungen des Porphyrin-Stoffwechsels durch Blei dominiert. Das Blei besitzt demnach mindestens drei Angriffspunkte auf die Biosynthese des Hämoglobins: 1. Hemmung der Umwandlung von  $\delta$ -Aminolävulin-säure in Porphobilinogen, 2. Hemmung der Umwandlung von Koproporphyrinogen III in Protoporphyrin IX und 3. Hemmung der Eisen-Einlagerung ins Protoporphyrin IX. Der Wirkungsmechanismus des Bleis dürfte dabei in einer toxischen Hemmung bestimmter Enzyme ( $\delta$ -Amino-lävulin-säure-Dehydrase, Koproporphyrinogen III-Decarboxylase und Häm-Synthetase bzw. Ferrochelatase) im Sinne einer toxischen Enzymopathie mit partiellem Stoffwechselblock zu verstehen sein. [VB 387]

## Deutsche Pharmakologische Gesellschaft

4. bis 8. Oktober 1960 in Würzburg

Aus den Vorträgen:

H. KONZETT, Basel-Innsbruck: *Zur Wirkung von Glukagon auf den Blutzucker*.

Es wurde untersucht, ob die Vorbehandlung mit adrenolytischen (hydrierte Mutterkornalkaloide), zentral (Numal, Chlorpromazin) oder vegetativ (Hexamethonium) dämpfenden Stoffen die Blutzucker-steigernde Wirkung von 10 bzw. 40  $\mu$ g/kg Glukagon intravenös an wachen Kaninchen verändert. 0,2 mg/kg Hydergin bzw. 10 mg/kg Chlorpromazin subcutan wurde  $1\frac{1}{2}$  h, 50 mg/kg Hexamethonium subcutan entweder  $1\frac{1}{2}$  oder  $1\frac{1}{2}$  h und 0,65 ml/kg Numal intravenös  $1\frac{1}{2}$  h vor Glukagon verabreicht. Die Glukagon-Wirkung auf den Blutzucker wurde durch die hydrierten Mutterkornalkaloide, Numal und Hexamethonium gelegentlich abgeschwächt und durch Chlorpromazin manchmal verstärkt. Diese Abschwächung bzw. Verstärkung war aber nicht signifikant.

Während die Adrenalin-Hyperglykämie durch hydrierte Mutterkornalkaloide, die zentral ausgelöste Lysergsäurediäthylamid-Hyperglykämie durch hydrierte Mutterkornalkaloide sowie zentral (Numal, Chlorpromazin) und vegetativ (Hexamethonium) dämpfende Stoffe sicher gehemmt wird, gelingt es nicht, die Glukagon-Hyperglykämie durch diese Pharmaka eindeutig zu beeinflussen. Die Glukagon-Hyperglykämie unterscheidet sich somit in dieser Hinsicht grundsätzlich von den beiden anderen Hyperglykämie-Formen.

WALTER SCHMID und W. KUNZ, Marburg/L.: *Die Wirkung von Butylharnstoff-Derivaten am Tumortier*.

Butylharnstoff-Derivate (BZ 55, D 860) hemmen in blutzuckersenkenden Dosen das Wachstum einer Reihe von Impftumoren an Ratte und Maus in den Anfangsstadien. Im Endstadium des Wachstums holen jedoch die gehemmten Tumoren trotz Weiterbehandlung der Tiere zu den unbehandelten Kontrollen auf. Die initiale Hemmwirkung der Butylharnstoff-Derivate beruht allein auf der durch sie erzeugten Hypoglykämie. Die Aufhebung der Hemmwirkung in den späteren Stadien ist nach weiteren Versuchen an Mäusen mit Ehrlichschem Ascites-Tumor darauf zurückzuführen, daß durch den Tumor primär oder sekundär eine Hyperglykämie zwischen dem dritten und fünften Tag nach der Überimpfung hervorgerufen wird, die durch die Butylharnstoff-Derivate absolut und prozentual nur in geringem Umfang beeinflußt wird. Damit sind wieder Bedingungen für ein normales Tumorstadium gegeben. Das Versagen der Butylharnstoff-Wirkung bei der Tumorphyperglykämie beruht offenbar auf einem Stoff, der contra-insulinär wirkt.

H. MEHNERT, München: *Über die Möglichkeiten der Diabetesbehandlung mit Biguaniden*.

Die experimentellen Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Biguanide haben nur wenig zur Klärung des blutzuckersenkenden Effekts beitragen können. Fest steht lediglich, daß die Biguanide offenbar nicht toxisch sind und auch ohne körpereigene Insulin-Produktion blutzuckersenkend wirken. Allerdings verhindern dosisabhängige gastrointestinale Nebenerscheinungen die alleinige Biguanid-Behandlung ausgesprochenen Insulinmangel-Diabetiker, die eine zu hohe Biguanid-Dosis benötigen würden. Mehrjährige Erfahrungen in der Biguanid-Behandlung amerikanischer und deutscher Patienten lehrten, daß eine Indikation zur Biguanid-Therapie nur dort besteht, wo weder mit Insulin noch mit Sulfonylharnstoffen eine befriedigende Stoffwechselführung

erreicht werden kann. Im allgemeinen empfiehlt sich dann stets eine kombinierte Behandlung mit anderen Antidiabetika. Die kombinierte Insulin-Biguanid-Behandlung erweist sich als vorteilhaft bei besonders instabilen Diabetikern vom juvenilen Typ, bei denen in etwa der Hälfte der Fälle eine Stabilisierung gelingt. Die Indikation für eine kombinierte orale Behandlung mit Sulfonylharnstoffen und Biguaniden ist bei jenen Patienten gegeben, die von vornherein nur unzureichend oder aber nach anfänglichem Therapieerfolg nicht mehr auf eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen allein ansprechen. Der verschiedene Wirkungsmechanismus der oralen Antidiabetika erweist sich hier als vorteilhaft und erlaubt mit Hilfe des blutzuckersenkenden Effekts der Biguanide noch eine orale Diabetesbehandlung unter Ausnutzung der körpereigenen Insulin-Produktion durch die Sulfonylharnstoff-Wirkung; die Biguanid-Dosis kann damit niedrig gehalten werden. Nach eigenen Erfahrungen wirkt Butylbiguanid zwar schwächer blutzuckersenkend als Phenyläthylbiguanid, führt aber dafür seltener zu den bei Überdosierung aller Biguanid-Abkömmlinge möglichen Nebenerscheinungen. Mit dem Auftreten von Azidosen braucht bei vernünftiger Indikationsstellung und Dosierung nicht gerechnet zu werden.

H. UEHLEKE, Tübingen: *N-Oxydation von N-alkylierten Anilinen durch isolierte Organe, Zellen und Zellbestandteile*.

Durch Untersuchungen zur Ermittlung des Ortes und des Mechanismus der im tierischen Organismus beobachteten N-Oxydation von Anilin und N-Alkylanilinen wurde gefunden, daß Mikrosomen in Gegenwart von TPNH und Sauerstoff diese Oxydation durchführen können. N-Methyl- und N-Äthylanilin wurden wesentlich schneller zu Nitrosobenzol oxydiert als Anilin. Die Geschwindigkeit der Bildung von Nitrosobenzol und Anilin aus N-Alkylanilinen nahm in der Reihenfolge N-Methyl-, N-Äthyl-, N-Butyl- und N-Dimethyl-anilin ab. Aus p-Chlor-anilin wurden ähnliche Konzentrationen der Nitroso-Verbindung erhalten wie aus N-Methyl-anilin. Bei 100  $\mu$ g N-Methyl-anilin je ml Ansatz wurden unter günstigen Bedingungen nach 30 min etwa 9  $\mu$ g Nitrosobenzol und nur 4  $\mu$ g Anilin gefunden (Phenylhydroxylamin und Nitrosobenzol wurden analytisch gemeinsam erfaßt). Zusatz von Erythrocyten und löslichen Leberproteinen zu den Ansätzen mit Mikrosomen, TPNH und N-Methyl-anilin bewirkte starke Zunahme der Konzentration an Anilin (etwa 25  $\mu$ g/ml nach 30 min). Durch Cyanid  $10^{-3}$  M/l,  $\alpha,\alpha$ -Dipyridyl  $10^{-3}$  M/l und SKF 525-A (Diäthylaminoäthanol-ester der Diphenyl-propyleessigsäure)  $10^{-4}$  M/l wurde die Bildung von Nitrosobenzol und Anilin aus N-Methylanilin nicht beeinflußt. Unter der Einwirkung von 2,4-Dichlorphenol  $10^{-3}$  M/l wurde die Konzentration des Nitrosobenzols erhöht und die des Anilins vermindert.

W. KUNZ, Marburg/L.: *Die Beeinflussung von Nucleinsäure- und Proteinsynthese der Leber durch carcinogene Azofarbstoffe*.

Bei chronischer Applikation carcinogener Azo- und Nitroso-Verbindungen findet sich in der Leber als eine der ersten biochemischen Manifestationen eine Erniedrigung der stationären Pyridinnucleotid-Konzentrationen; durch die relativ stärkere Abnahme der Dihydro-Verbindungen kommt es gleichzeitig zu einer Verschiebung der Redoxgleichgewichte nach der positiven Seite. Die Pyridinnucleotide der einzelnen Zellräume werden unterschiedlich beeinflußt. Der Gesamtgehalt ist am stärksten in der Mitochondrien-Fraktion erniedrigt, die Verschiebung der Redoxquotienten findet sich am ausgeprägtesten in den Mikrosomen- und Cyto-

plasma-Fractionen. Besonders stark ist der Anstieg des cytoplasmatischen TPN/TPNH-Quotienten. Er beruht nicht nur auf einer Abnahme der reduzierten Verbindungen, sondern es kommt hier zu einer absoluten Zunahme des Gehaltes an oxydiertem TPN. Die oxydative Pentosephosphat-Bildung ist zu diesem Zeitpunkt in der cancerisierenden Leber erhöht. Es wurde ein Anstieg des  $C_1/C_6$ -Quotienten von 2,1 auf 3,6 gefunden. Die Verschiebung der cytoplasmatischen TPN/TPNH-Relation beruht demnach nicht auf einer Hemmung der reduzierenden, sondern auf einer Steigerung der TPNH-oxydierenden Reaktionen. Auf Grund ähnlicher Beobachtungen an wachsenden Hefezellen<sup>1)</sup> wurde untersucht, ob der erhöhte TPN-Umsatz auch hier auf einer durch die gesteigerte Zellregeneration bedingten Vermehrung TPNH-verbrauchender reduktiver Synthesen beruht. Es wurde deshalb in normal regenerierenden und in cancerisierenden Lebern der zeitliche Zusammenhang von Proteinsynthese, Anstieg des TPN/TPNH-Quotienten, Ribotid-Synthese, RNS- und DNS-Bildung in Verbindung mit histologischen Analysen untersucht. Aus den Befunden wird geschlossen, daß die Verschiebung der TPN/TPNH-Relation in der cancerisierenden Leber nicht durch eine Erhöhung TPNH-verbrauchender Synthesen bedingt ist, sondern auf einer Katalyse der TPNH-Oxydation durch intermediär entstehende, redox-katalytisch wirksame Metabolite der Aminoazo-Verbindungen beruht.

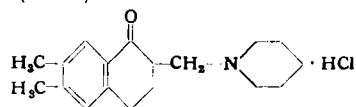
K. GREEFF und H. KASPERAT, Düsseldorf: *Konvulsive und paralytische Wirkungen von Digitalisglykosiden und Geninen.*

Es wurde die neurotoxische Wirkung mehrerer herzwirksamer Glykoside (k-Strophanthin  $\alpha$ , k-Strophanthin  $\gamma$ , Monodigitoxosid des Digitoxigenins, Digitoxin, Lanatosid A) und Genine (k-Strophanthidin, Digitoxigenin) bei intravenöser und intraventriculärer (intracerebraler) Injektion an Mäusen verglichen: Intraventriculär injiziert verursachten alle Genine und Glykoside tonisch-klonische Krampfanfälle, die 2–10 min nach der Injektion einsetzten, 5–30 sec lang anhielten und sich mehrmals im Verlauf von 1–2 h wiederholten. Nach intraventriculärer Applikation tödlicher Dosen (0,5–2 n Mol/10 g) starben die Tiere im Krampfanfall. Mit zunehmendem Zuckergehalt nahm die Wirksamkeit der Glykoside zu; die Genine waren stets weniger wirksam als die Glykoside.

Bei intravenöser Injektion waren die neurotoxischen Symptome uneinheitlich: Im Vordergrund standen Lähmungswirkungen; daneben traten aber beim Digitoxigenin, beim Monodigitoxosid und k-Strophanthin auch Erregungs- bzw. Krampfwirkungen in Erscheinung. Die Versuche sprechen dafür, daß bei i.v.-Injektion das Aglukon Digitoxigenin leichter in das Gehirn eindringt als das zuckerhaltige Digitoxin bzw. Lanatosid, während Strophanthidin umgekehrt schlechter in das Gehirn eindringt als seine Glykoside.

J. KNOLL, Budapest: *Die Pharmakologie des 6,7-Dimethyl-2-piperidinomethyl-tetralon-1-HCl.*

Neue Aminoketone wurden hergestellt, die über eine bedeutende tranquilisierende Wirkung verfügen. Als wirksamste Substanz bewährte sich die Verbindung 6,7-Dimethyl-2-piperidinomethyl-tetralon-1-HCl (N 702).



Die wichtigsten pharmakologischen Daten sind:

1. Dekonditionierende Wirkung. Die tranquilisierend wirkenden Aminoketone zeigen eine Hemmwirkung im Sprung-Test an Ratten. Diese Wirkung ist Chlorpromazin-ähnlich. Die relative Wirksamkeit ist: Chlorpromazin: N 702 = 1,00: 0,81.
2. Motilitätshemmende Wirkung. Die neuen Aminoketone hemmen die mit Psychostimulantien hervorgerufene Hypermotilität an Mäusen und Ratten. Die relative Wirksamkeit ist: Chlorpromazin: N 702 1,00: 0,98.
3. Narkosepotenzierung. Die tranquilisierend wirkenden Aminoketone zeigen eine narkosepotenzierende Wirkung deren Größenordnung mit der dekonditionierenden respektive motilitätshemmenden Wirkung nicht parallel geht.
4. Analgetische Wirkung. Die Gruppe verfügt über eine analgetische Wirkung. N 702 wirkt 3 bis 4-mal schwächer als Morphin.
5. Adrenolytische Wirkung. Einige Aminoketone haben eine adrenolytische Wirkung. Die tranquilisierende Wirkung ist davon unabhängig; es gibt keine Parallelität zwischen diesen zwei Wirkungen.

<sup>1)</sup> H. Holzer u. I. Witt, *Biochim. Biophys. Acta* 163, 238 [1960].

Die Untersuchungen führen zum Schluß, daß neben den adrenolytischen, nicotin-artigen und antinicotinischen Aminoketonen auch eine tranquilisierende Gruppe hergestellt werden kann. Einige dieser Verbindungen, z. B. N 702, wirken im Tierexperiment als major Tranquillantien. Für diese Wirkung sind die Keto-Gruppe in Stellung 1 und die  $-CH_2-N$ -Gruppe in 2-Stellung wichtig.

Substitutionen in 7-Stellung oder die Stellung 6 und 7 führen zu einer Verstärkung dieser Wirkung.

D. PALM, Frankfurt/M.: *Reserpin und  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Gehalt des Gehirns* (mit H. Balzer und P. Holz).

Der  $\gamma$ -Aminobuttersäure werden zentral-inhibitorische Wirkungen zugeschrieben. Sie ist Muttersubstanz anderer im Gehirn vorkommender Wirkstoffe, z. B. von  $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -aminobuttersäure, Guanidino-buttersäure und  $\gamma$ -Amino-butyltyrrolin.

Injiziert man Mäusen 0,5 bis 5 mg/kg Reserpin subcutan, so ist die Krampfschwelle für den Elektroschock schon 15 min nach der Injektion um 25 % erniedrigt: die Krampfschwelle sinkt von 4,4 auf 3,3 mA ab. Das Maximum der Wirkung wird mit etwa 2 mA nach ungefähr 3 h erreicht und hält 3–4 Tage an. Vom 4. Tag an beginnt die Krampfschwelle wieder anzusteigen und ist erst um den 10. Tag herum wieder normalisiert.

Schon 15 min nach 5 mg/kg Reserpin ist der  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Gehalt des Gehirns gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren erniedrigt, nach 1 h hat er um 25 bis 30 % abgenommen; das Maximum der Abnahme hält 3 bis 4 Tage an und erst nach ungefähr 10 Tagen ist der  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Gehalt, gleichzeitig mit der Krampfschwelle, wieder normalisiert. Reserpin verursacht keine Hemmung des  $\gamma$ -Aminobuttersäure bildenden Enzyms, der Glutaminsäuredecarboxylase.

Iproniazid (Marsilid®), das die durch Reserpin verursachte Erniedrigung der Krampfschwelle verhindert, verhindert auch die Abnahme des  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Gehaltes.

H. COPER, Berlin-Dahlem: *Die Bedeutung von Nicotinsäureamid auf die krampfhemmende Wirkung der Hexachlorcyclohexane.*

Die zur Insektenbekämpfung vielfach verwendeten Hexachlorcyclohexane besitzen beim Warmblüter eine über viele Tage anhaltende krampfhemmende Wirkung. Diese erhöhte Krampfschwelle wird durch Behandlung der Tiere mit Nicotinsäureamid reduziert.

Nicotinsäureamid beeinflusst den enzymatischen Abbau der Pyridinnucleotide und stimuliert die DPN-Synthese. Diese Effekte führen zu einer Erhöhung der DPN-Konzentration des Gehirns und anderer Organe. Die DPN- und TPN-spaltende Nucleosidase wird auch durch Isonicotinsäurehydrazid (INH) gehemmt. INH hat jedoch keinen Einfluß auf die DPN-Konzentration des Gehirns und hebt auch nicht die krampfhemmende Wirkung der Hexachlorcyclohexane auf. Hirnhomogenate von Ratten, die durch Behandlung mit den Hexachlorcyclohexanen krampfresistent waren, spalten in vitro mehr Pyridinnucleotide als die nicht resistenten Tiere. Der Umsatz von DPN und TPN wird demnach durch die Hexachlorcyclohexane gesteigert und durch Nicotinsäureamid gebremst. Eine Änderung im DPN- und TPN-Gehalt des Gehirns tritt weder im Krampf noch während der Krampfhemmung durch die Hexachlorcyclohexane auf.

CHR. GLOXHUBER, Wuppertal-Sonnborn: *Über den Mechanismus der Resorption des Penicillins nach oraler Gabe.*

In Versuchen an Kaninchen ergab sich, daß die Höhe des Penicillin-Blutspiegels 15 min nach Einbringen von 5000 E/kg in eine abgebundene Dünndarmschlinge davon abhängt, welches  $pH$  die verabreichte Zubereitung besitzt. Der Blutspiegel nähert sich dem O-Wert bei einem  $pH$  von etwa 8 und erreicht bei  $pH = 2$  1,5 E/cm<sup>3</sup>. Aus diesen Resultaten, die mit säurestabilem Phenoxy-methyl- bzw. Phenoxyäthyl-Penicillin erhalten wurden, wurde der Schluß gezogen, daß die im Resorptionsmedium vorhandene Menge an nicht dissoziierter Penicillin-Säure für das Ausmaß der Resorption und somit auch für die Höhe des Blutspiegels eine Bedeutung hat. Bei niederem  $pH$  liegt nach dem Massenwirkungsgesetz davon eine größere Menge vor als bei höherem. Die undissoziierten Penicillin-Säuren zeigen gute Lipoidlöslichkeit. Eine solche ist für die gute Resorbierbarkeit vom Magen-Darm-Kanal aus von großer Bedeutung. Unter Zugrundelegung dieser Theorie lassen sich einige klinische Beobachtungen bei der Resorption der obigen Penicilline nach oraler Gabe gut erklären. [VB 392]