

spektren, die unter Umständen die Ableitung der räumlichen Verteilung der Leitungselektronen einiger Kristalle ermöglichen.

Smith, England, benutzte erstmalig zur Aufnahme von Röntgendiagrammen den von der bildmäßigen Photographic her bekannten Polaroidfilm. Die Belichtungszeiten verkürzen sich dabei beträchtlich, während das fertige Bild etwa 10 Sekunden nach der Aufnahme vorliegt.

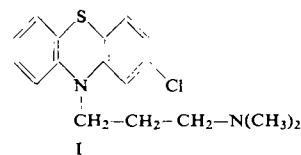
Jumpertz, Bonn, entwickelte einen Dreh-Präzessions-Retigraph, der die Untersuchung sehr kleiner Einkristalle in der Größe von 10–100 μ gestattet, was bei Verwendung normaler Goniometer auf größte Schwierigkeiten stößt. Das angegebene Gerät gestattet die nahezu vollständige Aufzeichnung des reziproken Gitters ohne Neujustierung des Kristalls.

[VB 632]

Action Mechanisms and Metabolism of Psychoactive Drugs Derived from Phenothiazine and Structurally Related Compounds

7. und 8. September 1962 Paris

Die meisten Untersuchungen befaßten sich mit Chlorpromazin (I), dem heute noch am meisten angewandten ersten Körper dieser Reihe psychoaktiver Phenothiazin-Derivate.



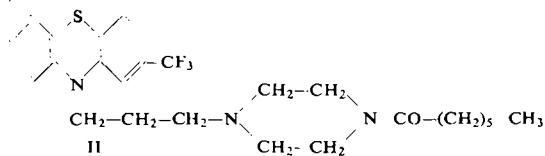
Der Abbau dieser Verbindung im menschlichen und tierischen Organismus beginnt gleichzeitig an verschiedenen Stellen des Moleküls, so daß eine Vielzahl von Abbauprodukten im Urin gefunden werden kann. Der Schwefel wird bis zur Sulfoxid-Stufe, niemals aber bis zum Sulfon oxydiert. Die Dimethylamino-Gruppe wird im Organismus stufenweise entmethyliert. An beiden Benzol-Kernen kommt es zur Hydroxylierung. Die freien Phenole konnten beim Menschen nicht nachgewiesen werden, sondern werden entweder mit Glucuronsäure oder mit Schwefelsäure verestert. In erster Linie entstehen Monoglucuronide und wesentlich weniger Diglucuronide. Etwa 60 % der im Urin ausgeschiedenen Metabolite liegen als Glucuronsäureester vor, 25 % sind ätherlöslich.

Wesentlich anders als im Organismus verläuft der Abbau von Phenothiazin-Derivaten unter dem Einfluß von UV-Bestrahlung. Hier treten freie Radikale auf, die im ESR-Spektrum nachgewiesen werden (L. H. Piette, G. Bulow, I. S. Forster, Palo Alto, Californien; C. Lagercrantz, Göteborg). Die freien Radikale treten nur unter aeroben Bedingungen auf.

In-vitro-Untersuchungen von J. H. Quastel (Montreal) an Rattenhirnschnitten zeigten bei einer Konzentration von 0,2 mM an Chlorpromazin, daß die Atmung in Gegenwart von Glucose, Pyruvat oder Glutamat, nicht aber von Succinat als Substrat deutlich gehemmt war. Die mit K^+ stimulierte Atmung der Hirnschnitte wurde ebenso wie die elektrisch aktivierte deutlich stärker gehemmt. Im Gegensatz zur Atmungshemmung durch Barbiturate nimmt unter den Versuchsbedingungen von Quastel die Hemmung während der Inkubation zu. Der Übergang von Glucose in Glutamin wird bei einer Konzentration des Medikamentes, die bereits eine deutliche Hemmung der Atmung ergibt, nicht nennenswert beeinflußt. Die Tatsache, daß die stärkste Hemmwirkung auf die K^+ -aktivierte Atmung erfolgt, führt zu dem Schluß, daß die Wirkung in erster Linie an der Nervenzellmembran erfolgen muß. Imipramin wirkt unter den angegebenen Versuchsbedingungen ebenso wie Chlorpromazin. In der Diskussion wurde die völlig verschiedene klinische Wirkung dieser beiden Medikamente als wesentliches Argument gegen den von Quastel als für die Wirkung wesentlich angesehenen Mechanismus angeführt.

Untersuchungen mit radioaktiv markierten Phenothiazin-Derivaten, über die E. J. VanLoon (Philadelphia) berichtete, zeigten, daß diese Medikamente aus dem Blutweg außergewöhnlich schnell von der Leber aufgenommen werden, so

daß die Konzentration im Blut der Vena portae etwa 2- bis 3-mal so hoch lag wie im Blut der abführenden Lebervenen. Beim Frosch (*Rana pipiens*) und dem Flachfisch *Lophosetta maculata* kommt es unter dem Einfluß von Chlorpromazin und anderen Phenothiazin-Derivaten beim licht-adaptierten Tier zur Dunkelfärbung der Hautoberfläche. Am wirksamsten waren hierbei Fluphenazin und Trifluphenazin. Wirksam waren auch alle untersuchten Derivate mit einem Piperazin-Ring in der Seitenkette und solche mit der Dimethylamino-Gruppe. Allein unwirksam war Mepazin, das einen Piperidin-Ring in der Seitenkette trägt. Auch „Imipramin“ bewirkt ein Dunkelwerden beim Fisch. Untersuchte MAO-Hemmer hatten in allen Fällen ein Hellwerden des dunkeladaptierten Tieres zur Folge (G. F. Scott, Oberlin, Ohio).



Über ein außerordentlich lang wirkendes Phenothiazin-Derivat berichtete S. M. Hess (New Brunswick, N.J.). Fluphenazin-önanthat (II), das in Sesamöl gelöst injiziert wurde, führte im Tierversuch zu einer über 4 Wochen anhaltenden Sedierung. Beim Hund blieb die antiemetische Wirkung nach einer einmaligen Gabe 50 Tage lang erhalten, so daß es in dieser Zeit nicht gelang, durch Injektion von Apomorphin Erbrechen auszulösen. Auch beim Menschen reichte eine einmalige Injektion bei der antipsychotischen Therapie für die Dauer von 2 Wochen. Das Medikament dringt nur außerordentlich langsam aus dem Blut ins Gehirn. Die im Urin ausgeschiedenen Mengen des Medikamentes selbst oder seiner Abbauprodukte lagen unter der Nachweisbarkeitsgrenze.

H. S. Posner (Washington) untersuchte die pharmakologischen Eigenschaften der im Organismus aus Chlorpromazin und Promazin entstehenden Verbindungen. Die Sulfoxide waren in allen Fällen inaktiv. Der Wegfall einer Methyl-Gruppe war ohne nennenswerten Einfluß auf die Wirksamkeit, während bei dem als Abbauprodukt auch diskutierten N-Oxyd eine Verschiebung des Wirkungscharakters beobachtet werden konnte. In der Promazin-Reihe waren die hydroxylierten Derivate (2- bzw. 4-) fast so aktiv wie das Ausgangsmaterial, während das 1-Hydroxyl-Derivat deutlich schwächer wirkte.

Die Speicherung von Phenothiazinen in Teilen des Auges wurde von J. Rutschmann (Basel) behandelt. Eine erhebliche Ablagerung in Iris, Netzhaut und Aderhaut wurde nur bei pigmentierten Tieren nachgewiesen, nicht aber bei Albinos. Überraschenderweise wurde die stärkste Anreicherung mit Chlorpromazin beobachtet, bei dem im Gegensatz zu den anderen untersuchten Phenothiazin-Derivaten noch nie eine Retinopathie beobachtet worden ist.

T. Berti (Padua) berichtete über Unterschiede im Abbau von Phenothiazinen in Abhängigkeit von der Spezies, Geschlecht

und der Außentemperatur. Während das Meerschweinchen bevorzugt Phenole ausscheidet, liegen Sulfoxide beim Menschen an der Spitze der Ausscheidungsprodukte. Bei weiblichen Ratten verläuft der Phenothiazin-Abbau deutlich langsamer als bei männlichen Tieren. Während Chlorpromazin bei einer Außentemperatur von 13–18 °C in allen Fällen eine Sedierung zur Folge hat, kommt es bei einer Außentemperatur von 33–38 °C zu Erregungszuständen.

Im Tierversuch wirken Phenothiazine auf Stoffaustauschvorgänge zwischen Blut und Gehirn in gleicher Richtung wie alle übrigen historischen und klassischen Behandlungsmethoden der Schizophrenie (G. Quadbeck, Homburg/Saar).

Außer den angeführten Themen wurden noch klinische, pathologisch-anatomische und mikrobiologische Fragestellungen behandelt.

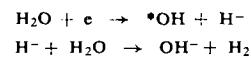
[VB 640]

International Congress of Radiation Research

5. bis 11. August 1962 in Harrogate

Die Organisation der Tagung (über 1200 Teilnehmer) war vorzüglich. In den Vormittagssitzungen vermittelten „rapporteur sessions“ mit Simultanübersetzung ins Englische, Französische, Russische und Deutsche zusammenfassende Darstellungen physikalischer, chemischer und biologisch-medizinischer Teilgebiete.

Eine Fülle von experimentellem Material wurde über die Radiolyse des Wassers zusammengetragen, ohne daß völlige Klarheit über deren Verlauf erzielt werden konnte. J. J. Weiss (Newcastle) sieht das H_2O^- (polaron) als entscheidende Zwischenstufe an, das mit vielen Substraten Elektronenübertragungsreaktionen eingeht, z. B. mit CO_2 und CO , die in der Folge carboxylierend oder carbonylierend wirken. R. L. Platzman (Argonne USA) nimmt als Primärprozeß einen „dissoziierenden Elektroneneinfang“ an, der erst wirksam wird, wenn die Elektronenenergie unter 6,8 V abgesunken ist:



G. S. Hurst (Oak Ridge) zeigte, daß die Flugzeit von Elektronen in N_2 , CH_4 und C_2H_4 durch Zusatz von Wasser u. a. Stoffen mit hohem Dipolmoment im Massenspektrometer vergrößert wird. An reinem Wasser konnte die Existenz eines Elektroneneinfangproduktes (H_2O^-) mit einer Lebensdauer über 10^{-7} sec jedoch ausgeschlossen werden. Wie weit dieses Ergebnis auf flüssiges Wasser übertragen werden darf, ist eine offene Frage. F. S. Dainton (Leeds) interpretiert die mannigfachen pH-Abhängigkeiten vieler strahlenchemischer Reaktionen in Wasser dadurch, daß das aus Wasser primär abgespaltene Elektron als solvatisiertes Elektron vorliegt. Da sich aber eine ganze Anzahl von Reaktionen auf die von H-Atomen und OH-Radikalen zurückführen lassen, bleibt die Natur des Primärprozesses in Wasser weiterhin unklar.

Bei der Bestrahlung organischer Verbindungen ist es stets erforderlich, kinetische Ergebnisse und chemische Analyse aller Reaktionsprodukte miteinander in Einklang zu bringen. Solange das nicht möglich ist, wird man wohl auch die Frage nach dem Mechanismus strahlenchemischer Energieübertragungen nicht eindeutig beantworten können. So ist die Radiolyse von Methanol nicht mit einer Radikal-Homogenkinetik in Übereinstimmung zu bringen; sie kann aber als über solvatisierte Elektronen verlaufend gedeutet werden. In besonders reinem Äthanol fand D. G. Sedgwick (Manchester) einen $G(H_2)$ -Wert von 4,85. Durch Zusätze, z. B. Aceton, Anthracen oder Tetrachlorkohlenstoff, wird dieser Wert in Abhängigkeit von der Konzentration der Zusätze erniedrigt. Dabei lassen sich zwei Stufen erkennen (bei 10^{-5} bis $5 \cdot 10^{-4}$ und über 10^{-3} mol. Konzentration des Hemmstoffs) mit $G(H_2)$ von 3,9 bzw. 1,6. Diese Stufen werden dadurch erklärt, daß bei niedriger Konzentration des Hemmstoffs nur die solvatisierten Elektronen abgefangen werden, während für die Radikal-Abfangreaktionen höhere Konzentrationen des Hemmstoffs erforderlich sind. M. Imamura (Boston) fand, daß in Methanol bei Bestrahlung kein Wasserstoffperoxyd mehr gebildet wird, wenn die Wasserkonzentration in Methanol unter 0,8 % liegt.

Die vollständige Produktanalyse des Systems Benzol-Cyclohexan deutet J. G. Burr (Canoga Park, Californien)

über eine reine Radikalreaktion, bei der ein Benzolmolekül zwei Abfangreaktionen eingehen kann. J. A. Stone und P. J. Dyne (Canada) finden dagegen bei Einsatz der deuterierten Verbindungen, daß die Kinetik dieses Systems durch die gewöhnlichen Lösch- und Abfangprozesse nicht vollständig beschrieben werden kann.

Sehr viele Arbeiten befaßten sich mit der Bestrahlung von Polymeren oder polymerisierbaren Stoffen. Der Schutz von Polymethylmethacrylat gegen den strahlenchemischen Abbau durch Phenylreste ist größer in einem Copolymeren mit α -Methylstyrol als durch Zusatz einer entsprechenden Menge Propylbenzol in fester Lösung. Der Abbau wird nicht inhibiert, wenn die Phenylgruppen als Ester vorliegen (D. G. Gardner, C. F. Smith, Fayetteville, USA). Polycarbonate werden durch Bestrahlung nur abgebaut und nicht vernetzt. Der Einfluß der Strahlungsintensität auf die Strahlenresistenz kann bei Kunststoffen besonders in Gegenwart von Sauerstoff sehr groß sein: bei kleiner Dosisleistung erfolgt die Diffusion des Sauerstoffs schnell genug, so daß auch durch relativ niedrige Dosen schon sehr starke Veränderungen der mechanischen Eigenschaften bei Polyäthylen, Polypropylen und Polyamiden bewirkt werden. Unter gleichen Umständen erwiesen sich dagegen Polyäthylenglykolterephthalat und Polyvinylchlorid als strahlenresistent (H. Wilski, Höchst). Die Bestrahlung von polymerisierbaren Stoffen führt im flüssigen und festen Zustand zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen: Trioxan wird nur bei Bestrahlung im festen Zustand polymerisiert; bei Acrylnitril und Methacrylnitril findet im festen Zustand eine (elektroneninduzierte) stereospezifische Polymerenbildung statt. A. Charlesby und G. Ormerod (Shrivenham) beobachteten mit der paramagnetischen Resonanz in flüssigem Vinylsiloxan bei Raumtemperatur sehr stabile Radikale, die verschieden von denen waren, die bei 77 °K im festen Zustand gebildet wurden. Letztere verschwanden beim Erwärmen auf 195 °K.

Eine große Zahl von Arbeiten befaßte sich mit Strahlenschutzwirkungen in chemischen und biologischen Systemen. Durch Zusatz von Anthracen, p-Terphenyl u. a. Scintillatoren wird die Strahlenpolymerisation des Styrols gehemmt (J. Goodman, Brooklyn). Möglicherweise ist für diesen Effekt eine Energieübertragung verantwortlich, da ein Zusammenhang zwischen der Lage des niedrigsten angeregten Singulettzustandes und der Wirkung besteht. Durch Benzol beispielsweise wird die Polymerisation sensibilisiert, durch p-Terphenyl dagegen gehemmt. Die Vernetzung von Polydimethylsiloxan wird nicht durch Anthracen, wohl aber durch Jod oder Benzophenon unterbunden. Thioharnstoff schützt Polymere in wässriger Lösung gegen den Abbau, wird dabei aber in das Polymere eingebaut (A. Charlesby, Shrivenham).

Aromatische Aminosäuren werden durch Röntgenbestrahlung zu physiologisch wirksamen Aminen decarboxyliert. Diese Reaktion wird durch Ausschluß von Sauerstoff oder Zusatz reduzierend wirkender Strahlenschutzsubstanzen gefördert und kann daher u. U. für die biologischen Bestrahlungseffekte eine wichtige Rolle spielen (K. Flemming, Heiligenberg). Während bei der Bestrahlung von aliphatischen Kohlenwasserstoffen in Gegenwart von Schwefel Disulfide, Sulfide und Mercaptane gebildet werden (H. Bar-