

glucosidisch blockierten Derivaten der Pyranose-Formen von Arabinose, Ribose, Luxose und Xylose dargestellt wurde. Die Untersuchungen haben ergeben, daß die selektive katalytische Oxydation am Platinkontakt Aussagen über das konformative Verhalten der Pyranose in wäßriger Lösung ge-

stattet. Abschließend wurden diese Verhältnisse auch an den jeweils möglichen 1-C-, bzw. C-1-Formen dargelegt und die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse an Methylpentosen und Hexosen, insbesondere Glucose und Galaktose, diskutiert. [VB 703]

## Deutsche Pharmakologische Gesellschaft

28. April bis 1. Mai 1963 in Mainz

Aus den Vorträgen:

### Pharmakologische und biochemische Eigenschaften des 6-Aminonicotinamids

A. Brunnemann und H. Coper, Berlin-Dahlem

6-Aminonicotinamid ruft bei Ratten und anderen Säugetieren toxische Effekte hervor, die sich besonders deutlich in einer fortschreitenden Lähmung der hinteren Extremitäten äußern. Außerdem tritt ein starkes Absinken der Körpertemperatur ein. Die Tiere bekommen blutige Diarrhoen und gehen nach erheblichem Gewichtsverlust in wenigen Tagen zu Grunde. Nach intraperitonealer Applikation von 25 mg/kg 6-Aminonicotinamid sterben innerhalb von 5 Tagen 50% der Tiere. Weder künstliche Ernährung noch Erhöhung der Außentemperatur haben auf die Überlebenszeit einen deutlichen Einfluß. Dagegen ist die Verlängerung der Barbituratnarkose durch 6-Aminonicotinamid temperaturabhängig.

Die Intoxikation wird auf den Einbau des Antimetaboliten in das NAD-Molekül zurückgeführt. Um diese Hypothese zu prüfen, wurde das 6-Aminonicotinamid-analoge des NAD (6-ANAD) mit Hilfe einer NAD-Nucleosidase aus Hirnmikrosomen synthetisiert und die Identität der Verbindung spektrophotometrisch sowie durch Bestimmung von Ribose, Phosphat und der Base 6-Aminonicotinamid gesichert.

Im Gegensatz zum NAD wird 6-ANAD fermentativ praktisch nicht hydrolysiert. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Malatdehydrogenase aus Schweineherz und der Alkoholdehydrogenase aus Hefe und Pferdeleber ist im Vergleich zu NAD mit 6-ANAD als Cofaktor nicht meßbar gering. Das Analoge ist als Hemmstoff verschiedener enzymatischer Reaktionen wirksam. Bei einem Anteil von 50% 6-ANAD ist die Aktivität der Malatdehydrogenase aus Schweineherz und der Glycerinaldehydphosphat-dehydrogenase aus Kaninchenmuskel deutlich vermindert. Die Phosphorylierung von NAD durch Schaffherzmitochondrien wird fast vollständig verhindert, wenn nur 10% des NAD durch das Analoge ersetzt ist.

### Beschleunigung des Arzneimittelstoffwechsels durch Enzym-Induktion

H. Remmer, M. Siegert und H.-J. Merker, Berlin

Eine beschleunigte Oxydation von Arzneimitteln wird in vivo und in vitro bereits 24–48 h nach einmaliger Gabe verschiedener gut lipidlöslicher Pharmaka durch eine unspezifische Induktion zahlreicher Arzneimittel abbauender mikrosomaler Enzyme in der Leber hervorgerufen.

Aus der gleichen Menge Leber von Kaninchen, die insgesamt 300–400 mg/kg Phenobarbital erhalten hatten (jeden 2. Tag 50 mg/kg i.p.) und von unbehandelten Kontrollen wurden durch Ultrazentrifugation in 30% Saccharose-Lösung zwei Mikrosomenfraktionen gewonnen, die den „smooth“- und „rough“-Membranen (Palade) des endoplasmatischen Retikulums entsprechen. Nur die „rough“- sind mit Ribosomen besetzt und dienen der Eiweißsynthese. In der „smooth“-Fraktion allein war nach Phenobarbital der Protein- und Lipidgehalt um das 2- bis 3-fache vermehrt, der RNS-Ge-

halt aber nur um 70% erhöht, während in der „rough“-Fraktion keine signifikante Steigerung nachgewiesen werden konnte. Dabei änderte sich weder das Lebergewicht noch der N-Gehalt der Kerne, Mitochondrien und des Zellplasmas. Mit der Vermehrung der „smooth“-Membranen wächst die Aktivität derjenigen Enzyme, die am Arzneimittelabbau beteiligt sind, um das 2- bis 6-fache. Untersucht wurden TPNH-Oxydase, Cytochromreduktase, verschiedene Pharmakooxydasen, Nitroreduktase und Procainesterase. Dagegen blieb die Aktivität der Glucose-6-phosphatase, TPN-Nucleotidase und der ATPase unverändert.

Als eindeutige Beweise für eine echte Enzymvermehrung sind die Verdreifachung des mikrosomalen Cytochrom-b<sub>5</sub>-Gehaltes (direkt spektrophotometrisch gemessen) und der Anstieg der maximalen Geschwindigkeit der Procainhydrolyse bis auf das 10-fache bei gleichbleibender Michaelis-Konstante anzusehen.

Den biochemischen Befunden entsprach eine histologisch nicht faßbare, aber elektronenoptisch überraschend gut darstellbare isolierte Vermehrung der „smooth“-Membranen des endoplasmatischen Retikulums ohne Ribosomenbesatz in den Leberzellen von Ratten, Kaninchen und Hunden nach Vorbehandlung mit Phenobarbital. Die gleichen Strukturänderungen konnten elektronenoptisch auch nach Gaben von Tolbutamid (Rastinon) und Nikethamid (Coramin) beobachtet werden. Gleichzeitig stieg ebenfalls die Aktivität arzneimittel-abbauender Enzyme an.

### Nalorphin, Levallorphan, Mephenesin und Reserpin als Antagonisten von Morphin und verwandten Substanzen

G. Zetler, A.-H. Schafii-Lashteneschai und  
F. G. Jacobsen, Kiel

Es wurde die antagonistische Wirkung von Nalorphin, Levallorphan, Mephenesin und Reserpin gegen die Morphin-, Levorphan-, Methadon- und Pethidin-Analgesie der weißen Maus untersucht (elektrische Reizung des Schwanzes, „Schmerz“-Kriterium: Piepsen). Gegen Pethidin wirkte Mephenesin nicht antagonistisch. Mephenesin und Reserpin waren gegen Levorphan etwa 10mal stärker wirksam als gegen Morphin. Die Analyse der Resultate ergab keinen Hinweis darauf, daß Nalorphin und Levallorphan einen auf naher chemischer Verwandtschaft beruhenden, reversibel kompetitiven Wirkungsmechanismus (mindestens gegenüber Morphin und Levorphan) besitzen und sich in dieser Hinsicht von Mephenesin und Reserpin unterscheiden. Außer Mephenesin wirkten die Antagonisten selbst – in antianalgetisch wirksamer Dosierung allein verabreicht – schwach analgetisch.

### Bindungsmöglichkeiten des Formaldehyds im Urin

N. Rietbrock, Hamburg

Nach Seefischfütterung erscheint im Urin von Katzen und Hunden Formaldehyd. Durch saure Hydrolyse des ammoniakalischen 24-Stundenurins werden weitere Mengen Formaldehyd frei. Neben diesem reversibel gebundenen Formal-