

durch Verabreichung von *Cocarboxylase* (5–6 mg/kg i.v.), d.h. von Aneurin in der phosphorylierten Form, zu durchbrechen, wobei wiederum gleichzeitig Laktoflavin gegeben wurde. Unter der Wirkung der Cocarboxylase trat innerhalb von 40–60 Minuten eine ganz erstaunliche Änderung des Zustandsbildes ein. Die Tiere begannen sich wieder zu putzen und zu lecken, liefen umher, fraßen und tranken und waren offensichtlich über die Stoffwechselkrise hinweggebracht. Parallel dazu ließ sich ein sukzessives Absinken der Blut-BTS beobachten. Auf den Blutzucker haben die B-Vitamine ebenso wie die Cocarboxylase keine eindeutige Wirkung gezeigt.

Die Möglichkeit, eine B_1 -Wirkung durch Verabreichung des fertigen Coferments noch zu erzielen, wenn das Vitamin selbst nicht mehr zur Wirkung kommen kann, scheint uns von prinzipieller Bedeutung zu sein, da wir daraus schließen dürfen, daß in der dem Komatod vorausgehenden Phase eine Phosphorylierungsstörung mit im Spiele ist. Wir hätten damit eine erste Indikation für die Anwendbarkeit eines Vitamins in der Form des Fermentbestandteils gefunden. Die Ausdehnung solcher Versuche auf weitere Vitamine bei verschiedenen Stoffwechselstörungen liegt auf der Hand und ist bereits in Angriff genommen worden.

Die geschilderten Experimente an Kaninchen mit progressivem Diabetes sind durch die ganz verschiedene und nicht zum voraus bestimmbare Empfindlichkeit und Reaktionsform des Einzelindividuums auf die Alloxanvergiftung sehr erschwert. Neben Blutzucker- und Säurebestimmungen liefert der Grad der Lipämie einen bequem erfaßbaren Anhaltspunkt für die Schwere der Stoffwechselstörung. Im Endzustand ist das Plasma milchigweiß, das Blut eigentlich himbeer-crèmeefarben. Einer geglückten Kompensation der azidotischen Krise geht immer ein Verschwinden der Lipämie parallel. — Im Zusammenhang mit der Aneurinwirkung auf den BTS-Umsatz erhob sich die Frage, wieweit man durch Insulinverabreichung imstande ist, das Fortschreiten des schweren Alloxandiabetes aufzuhalten. Die von uns erreichte Blutzuckersteigerung war in der Regel hoch, die Werte betrugen etwa 72 Stunden nach der Alloxaninjektion zwischen 650 und 900 mg %, es waren aber auch verschiedentlich Anstiege bis auf 1600 und 1900 mg % zu beobachten. Zur Insulinwirksamkeit in diesen diabetischen Zuständen kann folgendes festgestellt werden:

Im Beginn der Endphase in mittlerer Dosis (2 E/kg) gespritzt, vermag Insulin allein die Kompensation zu erreichen. Es kommt zu langsamem Blutzuckerabfall, Wiederauftreten von Freßlust und bei Fortführung der Insulinbehandlung zur Stabilisierung des Blutzuckers auf 250–400 mg % und längerem Überleben der Tiere. Setzt man später mit der ersten Insulingabe ein, d.h. bei Vorliegen einer deutlichen Lipämie, dann ist uns eine Dauercompensation *nie* gelungen. Auch wenn der Blutzucker mit Senkung reagiert, bleiben die Tiere schwach, die Azidoseneigung besteht weiter und sie gehen an Inanition zugrunde. In dieser Situation läßt sich jedoch wiederum durch Zuhilfenahme der Vitamine B_1 und B_2 die volle Kompensation erreichen, so lange die oben beschriebene Phosphorylierungsstörung noch nicht ausgeprägt ist. Liegt sie aber vor, dann kann durch Insulin ein Fortschreiten des Diabetes nur noch verhütet werden, wenn zuvor die akute Überwindung der komatösen Azidosephase durch Cocarboxylase und Laktoflavin gelungen ist. Wir haben bei mehreren Tieren die Rettung aus dem Koma mit dem phosphorylierten Vitamin B_1 und gleichzeitiger Insulinverabreichung durchgeführt und uns von der Unwirksamkeit der zu

spät eingesetzten, alleinigen Insulinbehandlung überzeugt.

Unsere Versuche am alloxandiabetischen Kaninchen beweisen das enge Zusammenwirken von Hormon und Vitamin bei der Regulation definierter intermediärer Stoffwechselvorgänge. Sie lassen vermuten, daß eine wesentliche Ursache für den veränderten Ablauf der physiologischen Umsetzungen in dem Unvermögen des azidotischen Organismus liegt, die Phosphorylierungen normal durchzuführen. Es drängt sich die Schlußfolgerung auf, zur Unterstützung der behinderten Wirksamkeit des Insulins bei der diabetischen Stoffwechselkrise das Coferment der Carboxylase zu erproben. Die Zweckmäßigkeit einer unterstützenden B_1 - und B_2 -Therapie beim dekompensierten Diabetes hat sich tierexperimentell begründen lassen. S. MARKEES und F. W. MEYER

Medizinische Universitätspoliklinik Basel und Pharmakologisches Laboratorium der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co., AG., Basel, den 19. März 1948.

Summary

In the end-stage of progressive alloxan diabetes of the rabbit we have been able to overcome the acute pyruvic acidosis by the use of phosphorylated vitamin B_1 (cocarboxylase) together with vitamin B_2 , while it is impossible to cure the endogen hyperpyruvæmia with simple vitamin B_1 . The superiority of the coferment over the vitamin, which is only effective at the beginning of the decompensation, implies the existence of a disturbance in the phosphorylation during the crisis of diabetic metabolism. We have been successful in preventing the inevitable death in coma of diabetic rabbits by doses of cocarboxylase + riboflavin, and we were able to keep them alive by continuous doses of insulin together with vitamin B_1 and B_2 .

Über den Angriffspunkt des Morphins am Atmungszentrum

In Erweiterung der grundlegenden Befunde von MARCKWALD¹, LUMSDEN², u.a. konnte gezeigt werden³, daß beim Kaninchen im Hirnstamm (speziell im Pons) ein Substrat vorhanden ist, das die expiratorischen vagalen Atmungsreflexe stark hemmt. Durch operative Querdurchtrennung des Hirnstammes in der kaudalen Hälfte des Pons kann der Einfluß dieses hemmenden Substrates weitgehend ausgeschaltet werden. Als Folge davon erscheinen die vagalen Atmungsreflexe bedeutend verstärkt. Andererseits äußert sich auch die Wirkung des Morphins auf die Atmung in erster Linie in einer Verstärkung der expiratorischen Vagusreflexe. Auf Grund dieser und noch anderer Parallelen wurde die Ansicht geäußert⁴, daß zumindest ein Angriffspunkt des Morphins an dem genannten pontinen Hemmungssubstrat gelegen sein dürfte. Morphin sollte demnach dieses Substrat pharmakologisch ausschalten können.

Es soll nun versucht werden, diese Ansicht direkt experimentell zu beweisen. Die Idee dazu ist kurz folgende: Den Kaninchen wird der Hirnstamm etwa in der Mitte des Pons operativ quer durchtrennt. Dadurch werden erwartungsgemäß die expiratorischen Vagusreflexe bereits ein bißchen verstärkt (vgl. Kol. I mit Kol. II in

¹ M. MARCKWALD, Z. Biol. 23, 149 (1887); 26, 259 (1890).

² T. LUMSDEN, J. Physiol. (Brit.) 57, 153, 354 (1923); 58, 111 (1923/24).

³ K. BUCHER, Pflügers Arch. 245, 537 (1942).

⁴ K. BUCHER, Helv. physiol. et pharmacol. acta 2, 5 (1944).

der Tabelle). Dies zeigt, daß ein kleiner Teil des hemmenden Substrates abgetrennt ist und der Schnitt damit die gewünschte Lage hat. Der Großteil des Substrates nämlich muß jetzt unmittelbar unter der Schnittfläche liegen. Wenn man daher jetzt Morphin lokal auf diese Schnittfläche aufbringt, so wird es zum Teil in den Hirnstamm hineindiffundieren und damit möglicherweise in höherer Konzentration an das Hemmungssubstrat gelangen, als wenn die gleiche Menge Morphin dem Kaninchen auf irgendeinem anderen Wege verabreicht wird. Wenn nun im ersten Falle eine bedeutende Verstärkung der exspiratorischen Vagusreflexe auftritt und im zweiten Falle nicht, so wäre damit der Angriffspunkt am pontinen Hemmungssubstrat bewiesen.

Zu den Versuchen wurden etwa 2,5 kg schwere Kaninchen in Urethannarkose verwendet. Der Hirnstamm wurde ungefähr in der Mitte des Pons durchgeschnitten. In die Schnittwunde wurde ein genau auf die Schnittfläche passendes, genügend starres Stückchen Filterpapier eingeschoben und während 20 Minuten dort belassen (Leerkontrolle, Kol. II in der Tabelle). Daraufhin wurde das Filterpapier entweder gegen ein anderes ausgewechselt, auf dem vorher 1,5 mg/kg Morphin aufgetrocknet worden war (Gruppe A in der Tabelle). Oder es wurde ein solches morphinisiertes Filterpapierchen in eine zweite, genügend kapitale von der ersten angelegte Hirnschnittwunde eingeführt (Gruppe B in der Tabelle). Oder die betreffende Menge Morphin wurde direkt als Lösung intraperitoneal injiziert (Gruppe C in der Tabelle). Die Stärke der exspiratorischen Vagusreflexe wurde geprüft, indem den Tieren von Zeit zu Zeit die Trachea in dem Moment verschlossen wurde, als sie exspirieren wollten. Die so behinderten Exspirationen dauern länger als die normalen Exspirationen. Diese verlängerten Exspirationen sind ein Maß für die hier zur Diskussion stehenden exspiratorischen Vagusreflexe.

Dauer der Verschlußexspiration (siehe Text) in Sekunden (Mittelwerte). I vor Ponschnitt, II 20 Min. nach dem Schnitt, III 20 Min. nach Applikation des Morphins.

Gruppen	Anzahl Tiere	Vor Pons- schnitt I	Nach Ponschnitt	
			II Leer- kontrolle	III Nach Morphin
A. Mo lokal am Hemmungssubstrat	15	2,5	4,0	>22,6*
B. Mo in indifferenten Hirnpartien	10	2,0	2,6	3,0
C. Mo intraperitoneal	6	2,0	2,2	2,6

* Um die Tiere möglichst nicht zu schädigen, wurde die Trachea immer spätestens nach 30 Sekunden wieder geöffnet, auch wenn die betr. Expiration noch nicht zu Ende war. Dies war bei 7 von 15 Tieren der Fall.

Die obenstehende Tabelle gibt einige Werte aus den entsprechenden Versuchsreihen¹ wieder. Es ergibt sich eindeutig, daß Morphin die exspiratorischen Vagusreflexe bedeutend verstärkt (A), wenn es direkt auf das pontine Hemmungssubstrat aufgebracht wird. Die gleiche Morphinmenge (B) oder sogar eine wahrscheinlich deutlich größere Morphinmenge (C, bessere Resorption), dem Organismus von anderen Stellen zugeführt, ist hingegen wirkungslos. Man muß daraus folgern, daß der An-

griffspunkt für diese Morphinwirkung tatsächlich im exspiratorischen vagalen Hemmungssubstrat des Pons gelegen ist.

J. FISCHLEWITZ und K. BUCHER

Pharmakologisches Institut der Universität Basel, den 9. April 1948.

Summary

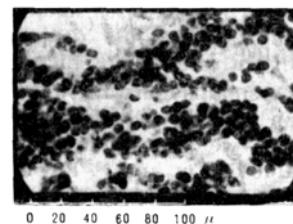
Significant evidence has been given that morphine increases the expiratory vagal reflexes by blocking the respiratory system in the pons, which normally inhibits these reflexes.

Hautwucherungen mit basophil granulierten Zellen beim Hund

Während fünf Jahren kamen etwa ein Dutzend Fälle eigenartiger Wucherungsknoten von Hunden verschiedener Rassen und ungleichen Alters zur Untersuchung. Nach langsamem Wachstum waren sie an verschiedenen Körperstellen aus der Haut exzidiert worden. Zweimal traten Rezidive und einmal eine Lymphknotenmetastase auf.

Makroskopischer Befund. Unscharf begrenzte, nuß- bis eigröße Knoten, Oberfläche meist etwas ulzeriert, fest, weich oder derb. Schnittfläche ziemlich feucht, weißlich-glasig, oft mit kleinen trüben oder geröteten Bezirken.

Mikroskopischer Befund. In einem mehr oder weniger reifen, meist aber ziemlich massiven fibrösen Stroma eingebettet, liegen auffallende, oft sehr dichte Nester von Zellen mit einem Durchmesser von 10–15 μ . Sie sind rundlich oder eckig gegeneinander abgepaßt, auch plump unregelmäßig spindelig. Sie enthalten spärlich oder sehr reichlich basophil metachromatische Granula. Der Kern liegt zentral, ist rundlich, ovoid, gelegentlich nierenförmig, bläschenförmig, eher chromatinarm, mit ein oder zwei etwas größeren Chromatinbrocken, zeigt aber nicht die Radkernstruktur. Die Kerngröße beträgt etwa den halben Zelldurchmesser. Zwischen diesen Zellen liegen (nicht überall) spärlich oder reichlich polymorphe kernige Infiltrate, stellenweise sogar ziemlich dicht. Auch Eosinophile können auftreten. Ferner werden hyperämische Gebiete oder kleine Blutungen, seltener katabiotische Herdchen beobachtet. Im ganzen besteht ein Mißverhältnis zwischen den regressiven und entzündlichen Prozessen einerseits und der fibrös-granulazelligen Wucherung andererseits, da die letztere in großen Bezirken das Bild beherrscht (Abbildung).



Es ist zu fragen, ob es sich hier um eine chronisch entzündliche Wucherung handelt, wobei die massive Einlagerung der basophil granulierten Zellen bemerkenswert wäre. Weiter kommt ein *Blastom* mit basophil granulierten Zellen in Frage, wie es von BLOOM und seinen Mitarbeitern¹ beschrieben wurde. Es wäre dann abzu-

¹ Die Arbeit erscheint *in extenso* in Helv. physiol. et pharmacol. Acta.

¹ F. BLOOM, Arch. Path. 33, 661 (1942). — J. OLIVER, F. BLOOM und C. MANGIERI, J. Exp. Med. 86, 107 (1947).