

b) Wir verfolgten ferner den Grundumsatz und den R. Q. während der ersten Stunden nach Zufuhr von Rohrzucker. Einige dieser Ergebnisse sind in der Tabelle II zusammengefaßt.

Tabelle II

Verhalten des Gaswechsels und des R. Q. alloxandiabetischer Ratten nach peroraler Zufuhr von 1 g Rohrzucker pro 100 g Körpergewicht. Beginn des Versuches eine halbe Stunde nach Zuckereingabe. Dauer desselben 4 Stunden. Vor der Zuckereingabe fasteten die Tiere 18–24 Stunden.

		R. Q.	Grundumsatz pro 24 Std. und 1 m ² Oberfl. in Kalorien
Ratte Nr. 52			
5 Tage nach	Alloxan- behand- lung	0,65	1215
15 „ „		0,73	1085
18 „ „		0,80	1217
23 „ „		1,02	934
27 „ „		0,78	919
Ratte Nr. 40			
Vor	Alloxan- behandl.	0,90	—
21 Tage nach		0,77	1014

Nur schwerdiabetische Ratten reagieren auf die Zuckerzufuhr in abweichender Art. Alloxanresistente Tiere sowie solche mit geringer Glukosurie beantworten die Zuckerzufuhr mit einer fast normalen Veränderung des R. Q.

c) Bei der ausschlaggebenden Bedeutung der B-Vitaminreihe für die Ausnutzung des Zuckers lag es nahe, den alloxandiabetischen Tieren zugleich mit dem Zucker auch Vitamine der B-Reihe in Form von wirksamen B-Quellen oder als synthetische Vitaminpräparate zu verfüttern. Wir berichten an dieser Stelle über Versuche mit Aneurin. Tabelle III bringt eine Übersicht einiger derartiger Versuche, wo am gleichen alloxan-

Tabelle III

R. Q. von diabetischen Ratten nach Zufuhr von Rohrzucker allein (1 g pro 100 g Körpergewicht) und nach Eingabe von Rohrzucker und gleichzeitiger subkutaner Injektion von 1 mg Aneurin pro 100 g Körpergewicht. Vor der Zuckereingabe fasteten die Tiere 18–24 Stunden.

Nr. des Tieres	Eingabe von	R. Q.	Kalorien pro 24 Std. und 1 m ² Körperoberfläche	Zuckerausscheid. im Harn pro Tag in g
66	Nur Rohrzucker	0,70	1180	6,50
66	„ „	0,77	1286	6,18
66	Rohrzucker + Aneurin	0,89	1219	6,50
66	„ + „	0,96	1046	4,43
66	„ + „	1,06	979	5,72
66	„ + „	1,04	1117	6,88
66	„ + „	0,99	1229	4,33
67	Nur Rohrzucker	0,65	1060	8,92
67	„ „	0,78	—	3,54
67	Rohrzucker + Aneurin	0,90	—	5,09
67	„ + „	0,85	1255	5,12
67	„ + „	0,99	1001	7,44
67	„ + „	1,02	1104	4,88
67	„ + „	0,98	1186	3,68
67	„ + „	0,96	1296	2,40

diabetischen Tier sowohl Rohrzucker für sich allein wie Rohrzucker und Aneurin eingegeben wurde. Man erkennt, daß dank der Mitwirkung des Aneurins der R. Q. nach Zuckerzufuhr wieder normalisiert wird.

Das Ergebnis dieser Versuche steht im Einklang mit unseren Kenntnissen über die Aufgaben der B-Vitamingruppe im Zuckerstoffwechsel und mit den älteren Erfahrungen des einen von uns über den günstigen Einfluß der B-Vitamine bei der thyreotoxisch bedingten Störung des Zuckerhaushaltes, wo dank der reichlichen Zufuhr von B-Vitaminen der Schwund des Leber- und Muskelglykogens verhütet werden konnte¹. Einen weiteren Zusammenhang erblicken wir in den neuerdings von MARKEES und MEYER² mitgeteilten Beobachtungen über die erfolgreiche Bekämpfung der Brenztraubensäure-Azidose mittels phosphorylierten Aneurins (Cocarboxylase).

Zu bemerken ist ferner, daß auch andere Vitamine auf den Verlauf des Alloxandiabetes günstig wirken können. So hatten wir bei der Beseitigung bzw. Abschwächung der Azidose gute Erfolge mit der Beigabe von A- und D-Vitamin in Form kleiner Mengen von Lebertran.

Z. BRADA und I. ABELIN

Medizinisch-chemisches Institut der Universität Bern, den 8. Juni 1948.

Summary

(1) Alloxan-diabetic rats with a considerable glucosuria do not show the typical rise of the respiratory quotient (R. Q.) after ingestion of sugar-cane.

(2) The injection of aneurin however raises the R. Q. of alloxan-diabetic rats fed on sugar-cane almost to normal values.

¹ I. ABELIN, Klin. Wschr. 8, 1009 (1929); Biochem. Z. 228, 189 (1930).

² S. MARKEES und F. W. MEYER, Exper. 4, 195 (1948).

Die Wirkung von synthetischen Antihistaminkörpern auf die Senfölschemosis am Kaninchenauge

Vor kurzem haben HALPERN und CRUCHAUD¹ berichtet, daß es gelingt, mit dem Antihistaminikum 3277 R.P., das nach intravenöser Injektion großer Adrenalindosen oder nach Chlorpikrin auftretende Lungenödem beim Kaninchen zu verhindern. Von R. MAYER² wurde beobachtet, daß Antihistaminika (Pyribenzamin, Antistin) die durch Hyaluronidase verstärkte Ausbreitung intrakutan injizierter Tusche aufheben und die durch Hyaluronidase gesteigerte allergische Entzündung, die nach Sensibilisierung mit Paraphenylendiamin auftritt, weitgehend hemmen. SWYER³ nimmt an, daß die von GUERRA⁴ mitgeteilte Wirkung von Na-Salizylat auf hyperergische entzündliche Reaktionen nicht auf einer Beeinflussung der Hyaluronidase, sondern auf einer Hemmung des dabei auftretenden Histamins beruht.

Nach NECHELES und Mitarbeitern⁵ soll es gelingen, mit Rutin den anaphylaktischen Schock am Meerschweinchen zu unterdrücken.

¹ B. N. HALPERN und N. S. CRUCHAUD, Exper. 4, 35 (1948); C. R. Soc. Biol. 141, 1038 (1947).

² R. MAYER und J. KULL, Proc. Soc. Biol. a. Exp. Med. 66, 392 (1947).

³ G. I. M. SWYER, Biochem. J. 42, 28 (1948).

⁴ F. GUERRA, Science 103, 686 (1946).

⁵ R. J. RAIMAN, E. R. LATER und H. NECHELES, Science 106, 368 (1947).

Die Beeinflussung entzündlicher bzw. anaphylaktischer Reaktionen durch Antihistaminkörper wurde jetzt auch bei der Senfölschemosis am Kaninchenauge untersucht.

Methodik. Den Versuchstieren wurde in den Konjunktivalsack des linken Auges jeweils ein Tropfen einer $10^0/0$ -Senföllösung einge-träufelt und anschließend leicht verrieben. Nach 15–30 Minuten entwickeln sich danach heftige Rötung und zunehmende Chemosis der Konjunktiva, deren Intensität durchschnittlich noch bis 90 Minuten nach der Applikation ansteigt, um dann für die nächsten Stunden in etwa gleicher Stärke bestehen zu bleiben. Die Rötung setzt etwas rascher ein als die Chemosis und klingt im allgemeinen auch früher wieder ab. Als Antihistaminkörper wurden Pyribenzamin, Antistin und Phénergan gegeben, und zwar Dosen von 1–10 mg/kg i.v. bzw. s.c. Außerdem wurden Versuche mit Rutin, gelöst in Propylenglykol, in Dosen von 0,025 bis 0,1 g/kg i.v. und s.c. durchgeführt.

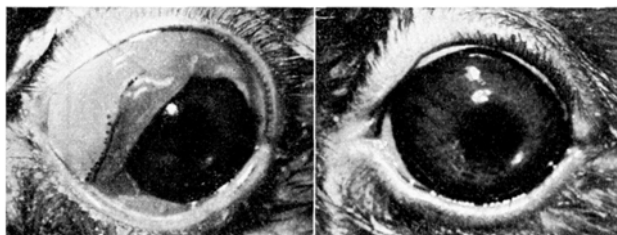


Abb. 1. Senfölschemosis am Kaninchenauge vor und nach Pyribenzamin (5 mg/kg i. v.).

Ergebnisse

Sowohl nach subkutaner als auch nach intravenöser Vorbehandlung mit Pyribenzamin in Dosen von 5 mg/kg setzt die ödematöse Schwellung der Konjunktiva um 30–90 Minuten verzögert ein und die sich dann langsam ausbildende Chemosis erreicht innerhalb der nächsten Stunden nicht einen gleich schweren Grad wie beim unbehandelten Tier (Abb. 1). Nach 6 Stunden ist die ödematöse Schwellung der Konjunktiva zwar deutlich, jedoch weniger ausgesprochen als am nichtbehandelten Tier. Die konjunktivale Gefäßinjektion wird auch durch hohe Pyribenzamindosen nur unbedeutend beeinflusst.

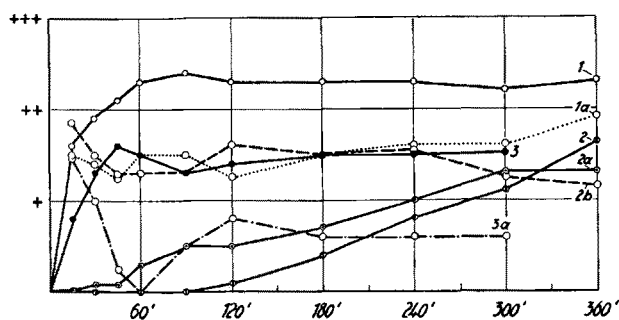


Abb. 2. Verlauf von Chemosis und Gefäßinjektion nach Senföl bei verschiedener Behandlung. Ordinate: verschiedene Grade von Chemosis bzw. Gefäßinjektion, Abszisse: Zeit.

- 1 Senfölschemosis am unbehandelten Tier.
- 1a Gefäßinjektion am unbehandelten Tier.
- 2 und 2a Chemosis nach Vorbehandlung mit Pyribenzamin intravenös bzw. subkutan.
- 2b Gefäßinjektion nach Vorbehandlung mit Pyribenzamin intravenös und subkutan.
- 3 Chemosis nach Vorbehandlung mit Rutin intravenös.
- 3a Gefäßinjektion nach Vorbehandlung mit Rutin intravenös und subkutan.

In Abb. 2 ist der Verlauf von Chemosis und Rötung, charakterisiert durch verschieden schwere Stadien, kurvenmäßig dargestellt, wobei die Kurven die Mittelwerte

des Reaktionsgrades der einzelnen Tiere zu bestimmten Zeitpunkten angeben. Von den mit 5 mg Pyribenzamin s.c. oder i.v. behandelten 17 Tieren zeigte nur eines unter der Pyribenzaminbehandlung keine abgeschwächte Reaktion auf Senföl. Mit niedrigeren Pyribenzamindosen ließ sich eine geringere Verminderung der Chemosis erzielen.

Mit anderen Antihistaminkörpern (Antistin und Phénergan [3277 R.P.]) war eine weniger deutliche Wirkung als nach Pyribenzamin nachzuweisen. Nach Antistin war aber nach 5 und 10 mg/kg s.c. auch eine Abschwächung und verzögerte Entwicklung der Chemosis zu beobachten. Dasselbe gilt für Phénergan in Gaben von 20 mg/kg s.c. Nach Vorbehandlung mit 50 und 100 mg/kg Rutin, in Propylenglykol, i.v., kommt es anfänglich auch zu starker konjunktivaler Rötung, die jedoch rasch abklingt, um dann nach 90 Minuten wieder langsam zu zunehmen. Die Wirkung dieser Rutindosen auf die Chemosis ist weniger deutlich als die von 5 mg Pyribenzamin und entspricht etwa der geringeren Pyribenzamindosen.

Die Senfölschemosis am Kaninchenauge kann durch eine ganze Reihe von Substanzen beeinflusst werden, vor allem durch Atophan, weniger stark auch durch andere «antiphlogistisch» wirkende Verbindungen wie Salizylate Antipyrin, Chinin sowie durch Morphin (GROLL¹, RICHER²). Daneben ist die günstige Wirkung von Lokalanästhetika bekannt. Kürzlich hat weiterhin PAVOT³ auf die Hemmung der Histaminchemosis durch gewisse Lokalanästhetika aufmerksam gemacht. Alle diese chemosishemmenden Substanzen besitzen eine analgesierende oder anästhesierende Wirkung. Auch die meisten Antihistaminkörper haben eine lokalanästhesierende Wirkung, die jedoch nicht parallel mit der Antihistaminwirkung geht (HALPERN⁴, eigene Untersuchungen). Daneben ist aber auch Adrenalin imstande, die Entwicklung einer Chemosis zu hemmen sowie vor allem Kalzium, dessen Wirkung auf die Permeabilität am bekanntesten sein dürfte. Die meisten der genannten Substanzen besitzen auch eine gewisse hemmende Wirkung auf den anaphylaktischen Schock.

SWYER⁵ konnte wahrscheinlich machen, daß bei gewissen entzündlichen Reaktionen mit dem Auftreten von Histamin oder histaminähnlichen Substanzen zu rechnen ist. Ebenso wie beim anaphylaktischen Schock wirken aber auch bei der Senfölschemosis eine Anzahl von Substanzen, die nicht zur Gruppe der Antihistaminika gehören, so daß die antagonistische Beeinflussung von freigesetztem Histamin zwar eine mögliche, aber keineswegs die ausschließliche Erklärung der Wirkung der Antihistaminika darstellt. HALPERN⁴ nimmt an, daß die Verhinderung des Lungenödems auf eine kapillarabdichtende Wirkung zurückzuführen ist. Für die Wirkung auf die Senfölschemosis steht zu diesem Erklärungsversuch in einem gewissen Gegensatz, daß Rutin, das besonders auf die Kapillarpermeabilität wirkt, eine wesentlich schlechtere Wirkung im Vergleich zu den untersuchten Antihistaminkörpern zeigte. Immerhin haben verschiedene Untersucher nachweisen können, daß eine erhöhte Kapillarpermeabilität durch Antihistaminika normalisiert werden kann.

F. GROSS und R. MEIER

Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba AG., Basel, den 2. Juli 1948.

¹ H. GROLL, Münch. med. Wschr. 28, 869 (1921).

² G. RICHER und P. REGENDANZ, Virch. Arch. 231, 1 (1921).

³ P. PAVOT, Ophthalmologica 112, 25 (1946).

⁴ B. N. HALPERN und N. S. CRUCHAUD, Exper. 4, 35 (1948); C. R. Soc. Biol. 141, 1038 (1947).

⁵ G. I. M. SWYER, Biochem. J. 42, 28 (1948).

Summary

Intravenous or subcutaneous administration of pyribenzamine and other antihistaminics is able to decrease, and to delay the appearance of chemosis produced by mustard oils in the eye of the rabbit. Simultaneously occurring vascular reactions, on the other hand, are but slightly affected by antihistaminics. Intravenous or subcutaneous administration of rutin has no clear-cut effect on chemosis; it is however able to inhibit the vascular reaction.

Die Wirkung des Toluidinblaus und der Thrombokinese auf den Vorgang der Thrombininaktivierung

Es ist bekannt, daß das im Lauf der Gerinnung entstehende oder das zum Serum gegebene Thrombin in kurzer Zeit verschwindet. Nach GERENDÁS wird dieses Verschwinden von Thrombin durch zwei Vorgänge bewirkt: 1. durch eine rasch verlaufende Adsorption und 2. durch einen progressiv verlaufenden Inaktivierungsvorgang von monomolekularem Reaktionstyp¹. GERENDÁS und Mitarbeiter wiesen auch nach, daß Heparin die Geschwindigkeit der Thrombininaktivierung steigert². Dies konnte von HORN und BORSODI bestätigt werden.

Aus den Untersuchungen von HOLMGREN und WILANDER geht hervor, daß Toluidinblau die Ehrlich-schen Mastzellen (Heparinozyten) metachromatisch violett färbt. Nach JORPES ist diese Farbreaktion für Heparin charakteristisch. Auch aus anderen Befunden ist zu schließen, daß sich Heparin mit Toluidinblau verbindet. HOWELL folgerte später, daß auch Thrombokinese das Heparin zu binden vermag³. Gegenüber abweichenden Ansichten gibt es neuerdings recht überzeugende Beweise dafür, daß die Thrombokinese das Heparin in bestimmten Mengen bindet und dessen Wirkung aufhebt (CHARGAFF, ZIFF und COHEN⁴, HORN und BORSODI⁵).

Im Anschluß an diese Beobachtungen untersuchten wir, in welcher Weise sich die heparinbindende Wirkung des Toluidinblaus und der Gewebekinese beim Vorgang der Thrombininaktivierung geltend macht.

Das Prinzip der Versuche war kurz folgendes: Wir versetzten das Serum mit einer Thrombinlösung von bekannter Aktivität. Dann nahmen wir nach 1, 3, 5, 7 und 10 Minuten von dem Gemisch Proben und beobachteten deren gerinnungserzeugende Wirkung auf Oxalatplasma (Methodische Einzelheiten siehe bei GERENDÁS⁶). Die erhaltenen Resultate sind graphisch in Abb. 1 und 2 dargestellt. Dann untersuchten wir den Inaktivierungsvorgang in Gegenwart von Toluidinblau bzw. von Kinese (Abb. 1), und ferner bei Anwesenheit von Heparin, Heparin+Toluidinblau und Heparin+Kinese (Abb. 2). Das verwendete Heparin stammte von der Fabrik Vitrum (Stockholm), das Thrombin wurde von der Harvard University hergestellt. Die Kinese gewannen wir selber aus menschlichem Hirn. Die Zusammensetzung der Gemische war folgende:

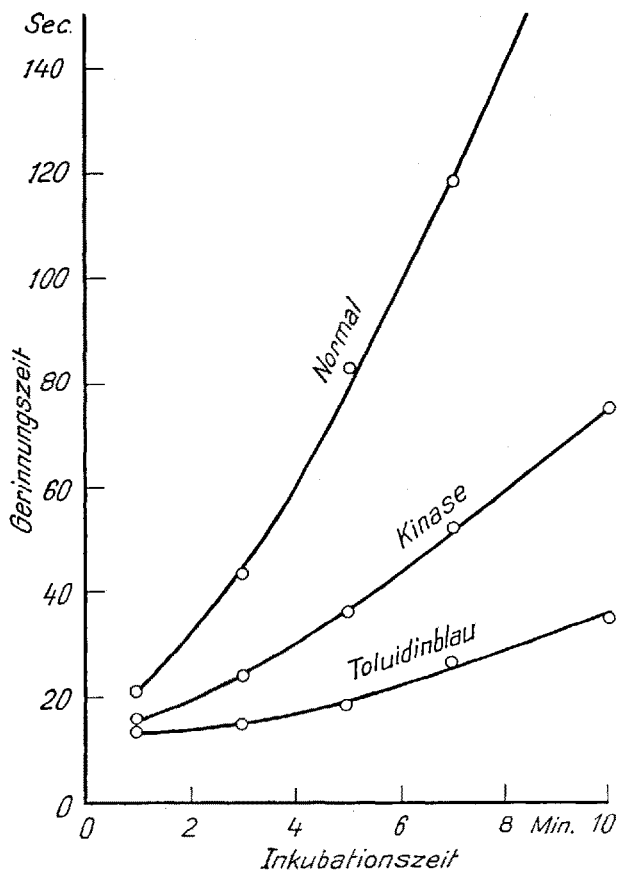


Abb. 1.

Normal

0,2 cm³ Serum
0,3 cm³ 0,9% NaCl-Lösung
0,4 cm³ 0,5 mg/cm³ Thrombinlösung

Kinase

0,2 cm³ Serum
0,1 cm³ 0,9% NaCl-Lösung
0,2 cm³ 10% Kinesesuspension
0,4 cm³ 0,5 mg/cm³ Thrombinlösung

Heparin + Kinase

0,2 cm³ Serum
0,1 cm³ 2 γ/cm³ Heparinlösung
0,2 cm³ 10% Hirnkinesesuspension
0,4 cm³ 0,5 mg/cm³ Thrombinlösung

Toluidinblau

0,2 cm³ Serum
0,2 cm³ 0,9% NaCl-Lösung
0,1 cm³ 1,0% Toluidinblaulösung
0,4 cm³ 0,5 mg/cm³ Thrombinlösung

Heparin

0,2 cm³ Serum
0,2 cm³ 0,9% NaCl-Lösung
0,1 cm³ 2 γ/cm³ Heparinlösung
0,4 cm³ 0,5 mg/cm³ Thrombinlösung

Heparin + Toluidinblau

0,2 cm³ Serum
0,1 cm³ 0,9% NaCl-Lösung
0,1 cm³ 2 γ/cm³ Heparinlösung
0,1 cm³ 1,0% Toluidinblaulösung
0,4 cm³ 0,5 mg/cm³ Thrombinlösung

Den gewonnenen Kurven kann entnommen werden, daß das dem Serum zugesetzte Toluidinblau (bzw. zu-

¹ M. GERENDÁS, Nature 157, 837 (1946); Hung. acta physiol. 1, 97 (1947).

² M. GERENDÁS, M. UDVARDY, A. L. PALOS und J. CSEFKO, Acta physiol. Scand., im Druck.

³ H. HOWELL, Physiol. Rev. 15, 435 (1935).

⁴ E. CHARGAFF, M. ZIFF und M. COHEN, J. Biol. Chem. 136, 257 (1940).

⁵ Z. HORN und L. BORSODI, Schweiz. med. Wschr., im Druck.

⁶ M. GERENDÁS, Hung. acta physiol. 1, 97 (1947).