

## 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 Reaktionstyp<sup>1</sup>. GERENDÁS und Mitarbeiter wiesen auch nach, daß Heparin die Geschwindigkeit der Thrombininaktivierung steigert<sup>2</sup>. 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 vermag<sup>3</sup>. 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 COHEN<sup>4</sup>, HORN und BORSODI<sup>5</sup>).

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 GERENDÁS<sup>6</sup>). 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:

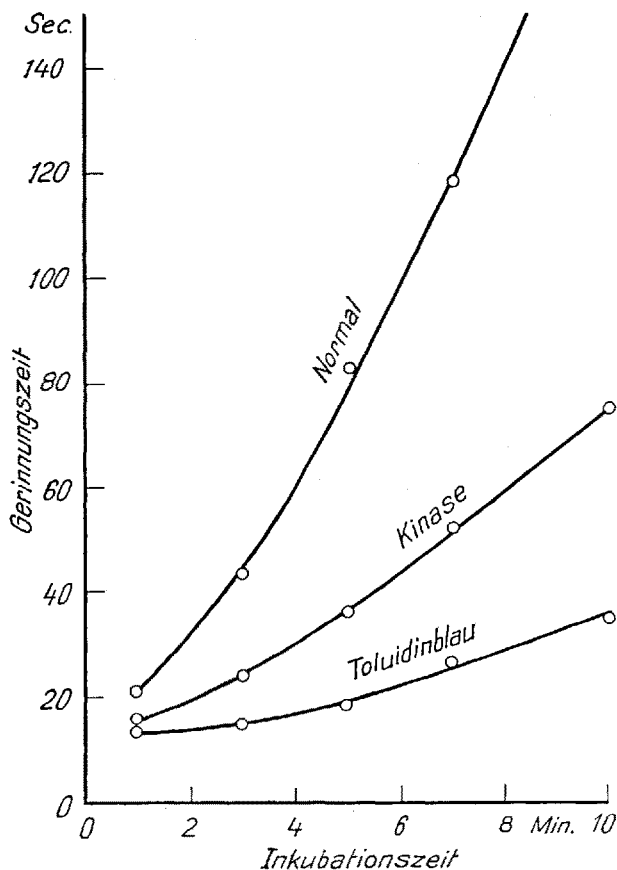


Abb. 1.

## Normal

0,2 cm<sup>3</sup> Serum  
0,3 cm<sup>3</sup> 0,9% NaCl-Lösung  
0,4 cm<sup>3</sup> 0,5 mg/cm<sup>3</sup> Thrombinlösung

## Kinase

0,2 cm<sup>3</sup> Serum  
0,1 cm<sup>3</sup> 0,9% NaCl-Lösung  
0,2 cm<sup>3</sup> 10% Kinesesuspension  
0,4 cm<sup>3</sup> 0,5 mg/cm<sup>3</sup> Thrombinlösung

## Heparin + Kinase

0,2 cm<sup>3</sup> Serum  
0,1 cm<sup>3</sup> 2 γ/cm<sup>3</sup> Heparinlösung  
0,2 cm<sup>3</sup> 10% Hirnkinesesuspension  
0,4 cm<sup>3</sup> 0,5 mg/cm<sup>3</sup> Thrombinlösung

## Toluidinblau

0,2 cm<sup>3</sup> Serum  
0,2 cm<sup>3</sup> 0,9% NaCl-Lösung  
0,1 cm<sup>3</sup> 1,0% Toluidinblaulösung  
0,4 cm<sup>3</sup> 0,5 mg/cm<sup>3</sup> Thrombinlösung

## Heparin

0,2 cm<sup>3</sup> Serum  
0,2 cm<sup>3</sup> 0,9% NaCl-Lösung  
0,1 cm<sup>3</sup> 2 γ/cm<sup>3</sup> Heparinlösung  
0,4 cm<sup>3</sup> 0,5 mg/cm<sup>3</sup> Thrombinlösung

## Heparin + Toluidinblau

0,2 cm<sup>3</sup> Serum  
0,1 cm<sup>3</sup> 0,9% NaCl-Lösung  
0,1 cm<sup>3</sup> 2 γ/cm<sup>3</sup> Heparinlösung  
0,1 cm<sup>3</sup> 1,0% Toluidinblaulösung  
0,4 cm<sup>3</sup> 0,5 mg/cm<sup>3</sup> Thrombinlösung

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

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

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

<sup>3</sup> H. HOWELL, Physiol. Rev. 15, 435 (1935).

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

<sup>5</sup> Z. HORN und L. BORSODI, Schweiz. med. Wschr., im Druck.

<sup>6</sup> M. GERENDÁS, Hung. acta physiol. 1, 97 (1947).

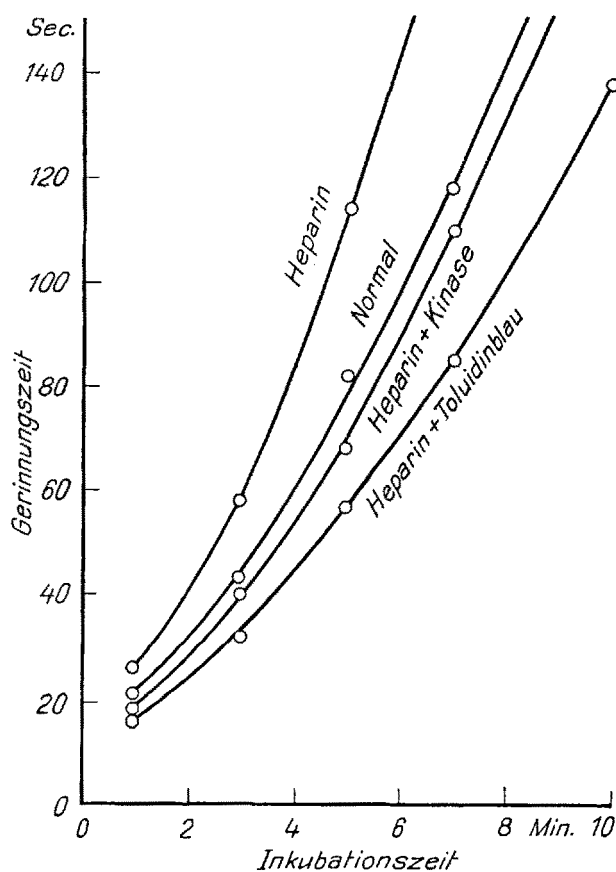


Abb. 2.

gefügte Kinase) die Geschwindigkeit der Thrombin-inaktivierung verringert. Ferner ist zu erkennen, daß diese Substanzen die inaktivierungssteigernde Wirkung des dem Serum beigemischten Heparins hemmen.

Z. HORN, M. GERENDÁS und L. BORSODI

Koltói-Anna-Krankenhaus, Budapest, und Ungarisches biologisches Forschungsinstitut Tihany, den 18. Mai 1948.

#### Summary

The disappearance of thrombin—formed in the blood, or added to serum—follows a manomolecular reaction-type. Heparin increases the reaction-velocity of this thrombin-inactivating process.

Our investigation established that toluidine blue or kinase, which, according to the literature, bind heparin, strongly reduce the speed of thrombin-inactivation too. Therefore the heparin-binding capacity of these substances is also manifested in the decrease of thrombin-inactivation.

#### Zur Blutdruckwirkung von Aludrin und Adrenalin

Aludrin (N-Isopropyl-nor-Adrenalin; Synonyma: Aleudrin und Aleudrine in Europa, Isuprel in Amerika, Neo-Epinine in England) unterscheidet sich von Adrenalin dadurch, daß ein Isopropylrest statt des Methylradikals an der Aminogruppe eingeführt ist. Diese chemische Änderung des Adrenalinmoleküls ändert die pharmakologische Wirkung: Aludrin ist dem Adrenalin an broncholytischer Wirksamkeit überlegen, was seine Anwendung zur Behandlung des Asthma bronchiale

bedingt<sup>1,2</sup>. Auf den Blutdruck aber wirkt Aludrin senkend, und zwar durch periphere Gefäßerweiterung<sup>1,3</sup>. FROMHERZ hat darauf aufmerksam gemacht, daß die blutdrucksenkende Wirkung des Aludrins an der Katze durch Vorbehandlung mit Pilokarpin, Azetylcholin oder Prostigmin in eine blutdrucksteigernde übergeht<sup>4</sup>. Diese «Umkehr» der Aludrinblutdruckwirkung kann durch Atropin, aber nicht durch Ergotoxin aufgehoben werden, so daß dann wiederum die ursprüngliche Blutdrucksenkung auf Aludrin erfolgt. Aus der Auslösung der Wirkungsumkehr durch parasympathisch erregende Substanzen und der Aufhebung durch das parasympathisch lähmende Atropin glaubt FROMHERZ die blutdrucksteigernde Wirkung des Aludrins als «cholinergische Wirkung» ansprechen zu können, wenn auch im strengen ursprünglichen Wortgebrauch die Bezeichnung «cholinergisch» nur auf Nervfasern und -impulse unter Bezug auf die humorale Wirkungsübertragung anwendbar ist<sup>5</sup>.

Die Aufhebung der Aludrinumkehr ist aber einfacher so vorstellbar, daß Atropin die Wirkung parasympathisch erregender Substanzen ausschaltet; damit fällt die Voraussetzung für die Aludrinumkehr aus. Aludrin läßt sich dann als amphotroper Körper auffassen, der in der Regel blutdrucksenkend, unter bestimmten Bedingungen aber blutdrucksteigernd wirkt.

Um diese Annahme zu prüfen, untersuchten wir den Einfluß von Pilokarpin bzw. Pilokarpin und Atropin vergleichend auf Aludrin und gewisse Wirkungen des amphotropen Adrenalins, und zwar auf den durch kleine Adrenalinosen ausgelösten Blutdruckabfall, der durch Atropin nicht beeinflusst wird<sup>6</sup>, und die durch Ergotamin bedingte «Umkehrwirkung», die in einem durch Atropin nicht beeinflussbaren Blutdruckabfall besteht.

Folgende Ergebnisse wurden an der dekapitierten Katze erzielt:

1. Die blutdrucksenkende Wirkung kleiner Adrenalinosen (0,03–0,07  $\mu$ /kg) wurde durch Vorbehandlung mit Pilokarpin (0,5–1,0 mg/kg) in grundsätzlich gleicher Weise beeinflusst wie die blutdrucksenkende Wirkung des Aludrins (0,3–1,0  $\mu$ /kg); in Versuchen, in denen Pilokarpin die Aludrinblutdrucksenkung nur abschwächte, war die Adrenalinblutdrucksenkung ebenfalls nur abgeschwächt; in Versuchen, in denen nach Pilokarpinvorbehandlung auf Aludrin ein Blutdruckanstieg nach einer initialen Senkung an Stelle des gewöhnlichen Blutdruckabfalls erfolgte, wurde die blutdrucksenkende Wirkung von Adrenalin aufgehoben. Nach Verabreichung von Atropin (0,5–1,0 mg/kg) bewirkten die ursprünglich blutdrucksenkenden Adrenalin- und Aludrindosen wieder einen Blutdruckabfall.

2. Die Adrenalinumkehr nach Ergotamin (0,5–1,0 mg/kg) wurde durch Pilokarpin (0,5–1,0 mg/kg) so verändert, daß an Stelle des reinen Blutdruckabfalls eine geringe initiale Senkung mit nachfolgender Blutdrucksteigerung auftrat. Nach Verabreichung von Atropin bewirkte Adrenalin wieder einen reinen Blutdruckabfall.

Diese Versuche zeigen, daß die blutdrucksenkende Wirkung von Adrenalin wie von Aludrin unter geeigneten Versuchsbedingungen durch Pilokarpin aufgehoben bzw. in eine blutdrucksteigernde umgewandelt wird, und daß

<sup>1</sup> H. KONZETT, Klin. Wschr. 19, 1303 (1940).

<sup>2</sup> H. KONZETT, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 197, 27 (1940). – F. WYSS und W. WILBRANDT, Helv. med. acta 12, 819 (1945).

<sup>3</sup> H. KONZETT, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 197, 41 (1940).

<sup>4</sup> K. FROMHERZ, Exper. 2, 4 (1946); Festschr. f. E. CHR. BARELL (Basel 1946), S. 327.

<sup>5</sup> H. H. DALE, J. Physiol. 83, P 44 (1936).

<sup>6</sup> O. SCHAUMANN, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 160, 127 (1931).