

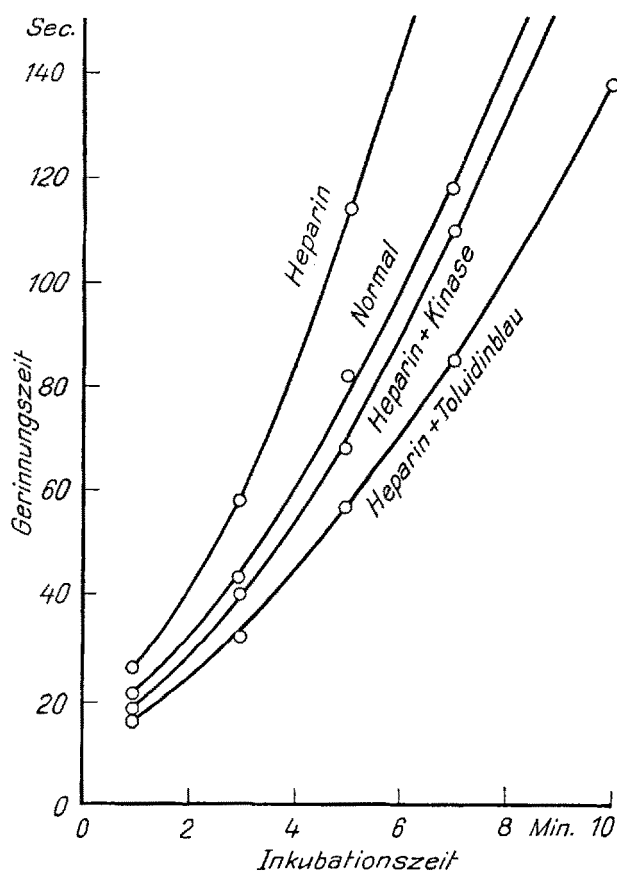


Abb. 2.

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^{1,2}. Auf den Blutdruck aber wirkt Aludrin senkend, und zwar durch periphere Gefäßerweiterung^{1,3}. FROMHERZ hat darauf aufmerksam gemacht, daß die blutdrucksenkende Wirkung des Aludrins an der Katze durch Vorbehandlung mit Pilokarpin, Azetylcholin oder Prostigmin in eine blutdrucksteigernde übergeht⁴. 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 ist⁵.

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 wird⁶, 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 μ /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 μ /kg); in Versuchen, in denen Pilokarpin die Aludrinblutdrucksenkung nur abschwächte, war die Adrenalinblutdrucksenkung ebenfalls nur abgeschwächt; in Versuchen, in denen nach Pilokarpinbehandlung 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

¹ H. KONZETT, Klin. Wschr. 19, 1303 (1940).

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

³ H. KONZETT, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 197, 41 (1940).

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

⁵ H. H. DALE, J. Physiol. 83, P 44 (1936).

⁶ O. SCHAUMANN, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 160, 127 (1931).

nach Atropin die depressorische Wirkung beider Körper wieder in Erscheinung tritt. Es handelt sich deshalb bei der Umkehr der Aludrinblutdrucksenkung durch Pilocarpin (und andere parasympathisch erregende Substanzen) wohl nicht um einen spezifischen Effekt des Pilocarpins (und anderer parasympathisch erregender Substanzen) auf die Aludrinblutdrucksenkung; vielmehr zeigt sich hier nur an einem Sonderfall, daß parasympathisch erregende Substanzen die Reaktionsweise sympathomimetischer Körper verändern können¹. Ob dabei parasympathische Nervenstrukturen beteiligt sind, läßt sich zurzeit wenigstens nicht beweisen. H. KONZETT

Pharmakologisches Institut der Universität Innsbruck, den 19. Mai 1948.

Summary

The depressor action of small doses of adrenaline on the blood pressure (B.P.) of the decapitated cat may be abolished by pretreatment with pilocarpine; atropine restores the original depressor action. The fall in B.P. due to adrenaline after ergotamine once more becomes an increase when pilocarpine has been given earlier. After atropine a fall in B.P. again occurs. This effect of pilocarpine and atropine on a depressor response has already been described in the case of Aludrine (N-isopropyl-nor-adrenaline) by FROMHERZ.

¹ R. J. S. McDOWALL, J. Physiol. 106, 1 (1947).

Lymphocytopenic Reaction after Glucose Administration in Thymectomized Rats

Administration of glucose causes a decrease of lymphocytes in the blood.

WISEMANN and AKEROYD¹ first showed that carbohydrate-rich diets cause an involution of lymphatic tissue and a lymphocytopenic reaction in the blood. FREEMAN and ELMADJIAN² showed that glucose administered *per os* causes lymphocytopenia and that this reaction is absent in adrenalectomized animals (ELMADJIAN, FREEMAN and PINCUS³). It was supposed that 11-oxygencorticosterone, which also has a lymphocytopenic action (DOUGHERTY and WHITE)⁴, is produced by the adrenal cortex and causes this result.

It is well known that after adrenalectomy a hypertrophy of the thymus occurs, while, after injection of certain adrenal cortical steroids the thymus, on the contrary, atrophies. It seemed therefore possible that the lymphocytopenic reaction might be connected with the activity of the thymus. The thymus cannot be looked on simply as a lymphatic organ. Too many facts are known that seem to indicate a specific internal secretory function of this organ. It is still not believed by many that thymocytes are lymphocytes. An animal after thymectomy is therefore *not* simply an animal deprived of a part of its lymphatic tissue.

We therefore studied whether, after thymectomy, there is still a lymphocytopenic reaction after glucose administration.

Our method was the same as that of ELMADJIAN, FREEMAN, and PINCUS (1946)³. Rats of 200 g body weight from the Institute's stock were used. Blood was taken from the tail of the animals after

warming in water (46°C) for 1–1½ min. The animals were not tied and not narcotized. They showed little or no excitement. Leucocytes were counted according to BÖRKER with 25 mm³ of blood. The cells in 4 mm³ of the chamber were counted. For differentiation of lymphocytes 600 white blood corpuscles were counted. Blood sugar was estimated by the HAGEDORN and JENSEN method, with the modification of CSIK and JUHÁSZ¹.

Rats were thymectomized when 15–21 days old. This was performed over 6 generations². For these experiments, animals of the 2nd and 4th thymectomized generations were used. There were no differences between these generations.

Lymphocyte counts without glucose, to control how constant these values are, were made in *Series I* on 7 thymectomized ♀ rats of the 4th thymectomized generation, 38–48 days old, with 80–102 g body weight, and in *Series II* on 8 normal ♀ rats of equal age and weight (90–103 g).

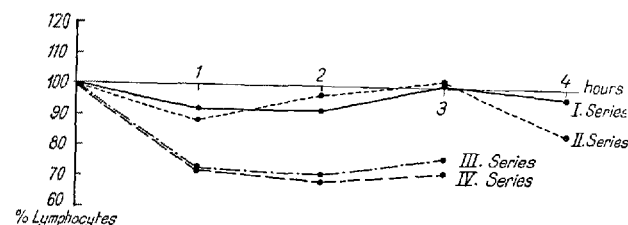


Fig. 1.

These control experiments (Fig. 1) show that only very slight differences (between 100–90%) in the lymphocyte-count occur during a 3-hour period, without glucose administration.

In the next series, the animals were fasted for 24 hours, then blood was taken and immediately thereafter 1 cm³ — in big animals 2 cm³ — of 50% glucose was given by stomach tube.

Series III: 7 thymectomized ♂ of the 4th thymectomized generation, 53–65 days old, with 132–184 g body weight, were given 1 cm³ 50% glucose and

Series IV: 9 normal ♂ 53–65 days old, with 86–161 g body weight, also received 1 cm³ 50% glucose.

As Fig. 1 shows, in both groups the lymphocyte count decreased to about 70% of its original value in 1–3 hours.

Series V: 6 thymectomized ♀ of the 2nd thymectomized generation, 10–11 months old, with 190–220 g body weight, were given 2 cm³ 50% glucose, and

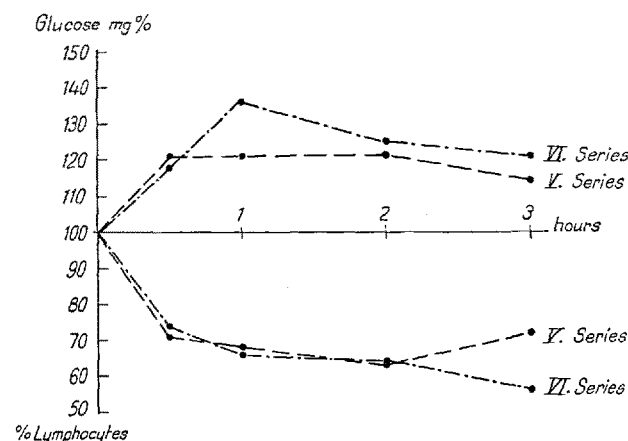


Fig. 2.

¹ L. CSIK and A. JUHÁSZ, Biochem. Z. 185, 420 (1927).

² Details will be published later from this Institute.

¹ B. K. WISEMAN and J. H. AKEROYD, Arch. Path. 25, 752 (1938).

² H. FREEMAN and F. ELMADJIAN, J. Clin. Endocrinology 6, 668 (1946).

³ F. ELMADJIAN, H. FREEMAN, and G. PINCUS, Endocrinology 37, 47 (1945); 39, 293 (1946).

⁴ T. F. DOUGHERTY and A. WHITE, Endocrinology 35, 1 (1944).