

## Summary

By study of endothelial granulopexy and of increased permeability in local, passive, cutaneous anaphylaxy of the guinea-pig it was demonstrated that in the animals kept under an antihistamine drug (2786 RP.: neo-antergan) for a sufficiently prolonged period at the time of the passive transport sensitization was not obtained. This fact is referred to the lack of fixation to the cells of the antibody injected into the skin.

### Zur Frage der Schwermetallwirkung am Froschventrikel

MENDEZ, MENDEZ und PERALTA<sup>1</sup> haben die pharmakologische Wirkung verschiedener Substanzen, welche die Sulfhydrylgruppen (SH) des Gewebes blockieren, auf die Kontraktilität des Froschherzens untersucht. Alle diese Substanzen bringen die Ventrikelkontraktionen zum Erlöschen. Bis zu einem gewissen Grad kann Glutathion vor einer solchen Wirkung schützen, dagegen kann nach einer einmal erfolgten Vergiftung durch Glutathion keine Reversibilität erzielt werden.

Im Verlauf eigener Untersuchungen, die auf eine andere Fragestellung hin durchgeführt wurden, hatten wir Gelegenheit, die Wirkung von Schwermetallen auf die Tätigkeit des Ventrikels zu studieren. Die vollkommene Hemmung der Kontraktion, so wie sie von MENDEZ und PERALTA gefunden wurde, konnten wir bestätigen. Darüber hinaus gelang es uns aber in den meisten Fällen, mit Cystein eine Reversibilität herbeizuführen.

Das  $p_H$  der Perfusionsflüssigkeit hat nicht nur, wie eine in Vorbereitung befindliche Veröffentlichung zeigt, einen Einfluß auf die Kontraktionshöhe des Froschherzens, sondern ist auch für den Dissoziationsgrad der Schwermetallsalze und damit für ihre quantitative Wirksamkeit von Bedeutung. Demgemäß wurden alle Versuche unter fortlaufender Kontrolle des  $p_H$ -Wertes durchgeführt, welcher gewöhnlich auf 7,4 gehalten wurde.

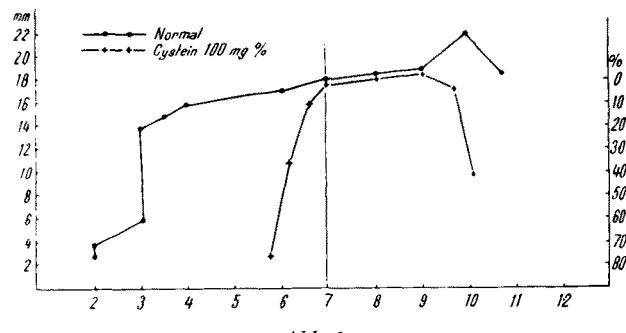


Abb. 1.

Um einen Irrtum in der Interpretation des Entgiftungseffektes mit Cystein auszuschließen, untersuchten wir zunächst den Einfluß einer 50-100 mg %igen Cysteinlösung bei verschiedenen  $p_H$ -Werten auf die Ventrikeltätigkeit. Bei einem mittleren  $p_H$ -Wert beeinflußt das Cystein die Ventrikeltätigkeit nicht, wurde jedoch die  $H^+$ -Konzentration geändert, so zeigte sich ein bedeutender Unterschied gegenüber der Relation:  $p_H$ -Kontraktilität in Normal-Ringer (siehe Abb. 1). Der  $p_H$ -Bereich, in welchem eine Aktivität noch möglich ist, hat sich allgemein eingengt, besonders im sauren Milieu. Eine

Deutung dieses Ergebnisses können wir vorerst nicht geben.

Mit Cadmium-, Silber-, Kupfer- und Quecksilbersalzen erhielten wir folgende Resultate:

1.  $NO_3Ag$  und  $Cl_2Cd$  in einer Konzentration von  $10^{-4} M$  bis  $5 \cdot 10^{-5} M$  in Ringerlösung ruft einen fast unmittelbaren Stillstand des Ventrikels hervor (Abb. 2 A und B). Mehrmaliges Durchspülen mit Normalringerlösung nach der Vergiftung bleibt ohne Effekt. Benutzten wir jedoch eine 100-mg %-Cysteinringerlösung, so kehrte die Tätigkeit des Ventrikels gewöhnlich in wenigen Sekunden zurück. Die Ventrikelfkontraktionen sind nach Aufhebung der Vergiftung bis zu 33% ausgiebiger als vor der Vergiftung, kehren jedoch nach einer gewissen Zeit zur Norm zurück. Das Ausmaß dieser «Überschüttigkeit» – einem «rebound» nach einer «silent period» im Nervensystem vergleichbar – ist innerhalb bestimmter Grenzen von der Dauer der Schwermetallvergiftung abhängig.

2. Eine Lösung von Kupfersulfat ( $10^{-4} M$ ) ruft einen sofortigen Stillstand des Ventrikels zwischen Systole und Diastole hervor (Abb. 2 C). Die Kupfervergiftung ist durch Cystein nur teilweise aufhebbar. Selbst bei fortlaufendem Waschen des Herzens mit einer 100-mg %-igen Cysteinlösung wird im Höchstfalle nur 75% der anfänglichen Kontraktionshöhe erreicht. Die Vergiftung

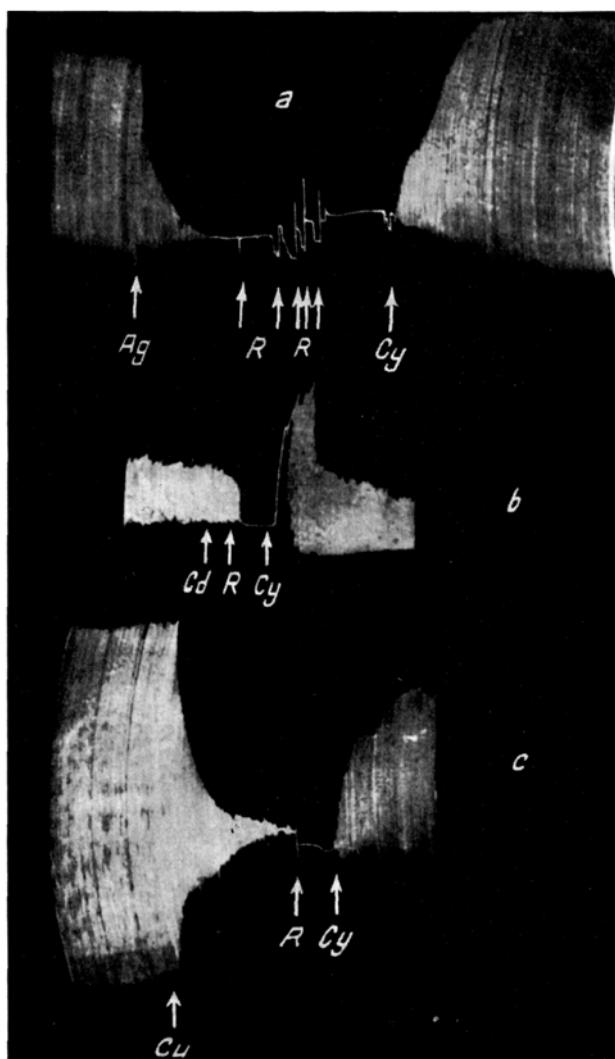


Abb. 2.

<sup>1</sup> R. MENDEZ, J. Pharm. exp. Ther. 81, 151 (1944); Science 104, 5 (1946). – R. MENDEZ und B. PERALTA, Arch. Inst. Card. Mex. 17, 235 (1947); J. Pharm. exp. Ther. 90, 128 (1947).

mit einer  $\text{Cl}_2\text{Hg}$ -Lösung ( $10^{-4} \text{ M}$ ) tritt wesentlich langsamer ein als eine Vergiftung mit anderen Schwermetallsalzen. Ist sie aber manifest, dann kann sie nicht durch Cystein reversibel gemacht werden.

Es ist interessant, diese am Froschherzen gewonnenen Resultate mit denjenigen zu vergleichen, die zwei von uns am peripheren Nerven erhalten<sup>1</sup>. Eine allgemeine Übereinstimmung der Resultate hinsichtlich der Reversibilität liegt auf der Hand. Ebenso haben wir bei einer Vergiftung des Nerven mit Silber- oder Cadmiumsalzen und nachfolgender Entgiftung durch Cystein eine auffällige Senkung der Reizschwelle weit unter den anfänglichen Wert. Es ist dies ein ähnliches Phänomen, wie wir es oben am Herzen gefunden haben. Vielleicht handelt es sich hier um eine Anhäufung intermediärer Stoffwechselprodukte. Aber auch eine enzymatische Aktivierung von SH-Gruppen durch Cystein, katalysiert durch freie Schwermetallionen, kann nicht ausgeschlossen werden. In jedem Falle scheint eine solche «Überschüttigkeit», die einer vorangehenden Hemmung folgt, eine ziemlich allgemeine Tatsache der Physiologie und Pharmakologie des Herzens zu sein<sup>2</sup>.

J. DEL CASTILLO-NICOLAU<sup>3</sup>, H. J. HUFSCHEIDT<sup>4</sup> und G. B. KONECCI

Aus dem Hallerianum, Bern, den 6. November 1950.

#### Summary

Silver and cadmium ions cause an immediate inhibition of the contractions of the frog ventricle which cannot be reversed by repeated washings with Ringer's fluid. However, a cysteine solution removes the block at once. After this occurs, contractions are usually higher than before. Cysteine only partially reverses the inhibition by copper ions and is ineffective against mercury ions.

1. J. DEL CASTILLO-NICOLAU und H. J. HUFSCHEIDT, Nature (London), im Druck.

2. A. SEDEFCHIYAN, Arch. int. Physiol. 55, 377 (1948).

3. Gegenwärtige Adresse: Department of Physiology, University College London.

4. Gegenwärtige Adresse: Nobel-Institut für Neurophysiologie, Stockholm.

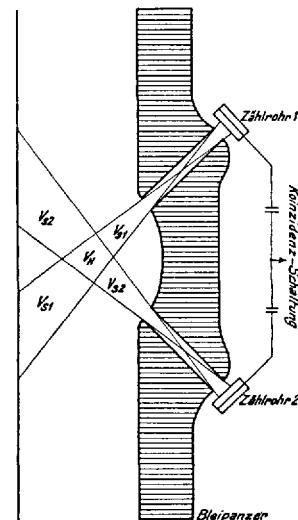
#### PRO LABORATORIO

#### Eine Methode zur Durchführung von *in-vivo*-Messungen bei Indikator-Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen

Die meisten Versuche, quantitative Messungen radioaktiver Indikatoren *in vivo* vorzunehmen, haben bisher zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt. Man ist dabei zumeist gezwungen, sich auf ein «Abtasten» des Organismus mit dem Zählrohr zu beschränken, und erfaßt selbst dann, wenn man ein bestimmtes Strahlenbündel ausblendet, stets einen vielfach größeren Bereich, als man zu untersuchen wünscht.

Es besteht jedoch prinzipiell eine Möglichkeit, die Aktivität eines bestimmten, genau abgrenzbaren Teilvolumens eines größeren Systems von außen her zu messen, wenn man sich auf solche Isotope beschränkt, die bei ihrem Zerfall zwei oder mehrere Gammaquanten gleichzeitig aussenden (z. B.  $\text{Na}^{24}$ ,  $\text{Mn}^{52}$ ,  $\text{Co}^{60}$ ,  $\text{Br}^{82}$ ,  $\text{J}^{130}$  u. a.). Wählt man eine Meßanordnung, bei welcher zwei sich schneidende Strahlenkegel (z. B. durch Bleiblenden) ausgeblendet sind, so werden von solchen Atomen, die unter gleichzeitiger Aussendung von zwei Gammaquanten zerfallen, mit einer durch die geometrische Anord-

nung gegebenen Wahrscheinlichkeit von Zeit zu Zeit zwei Gammaquanten gleichzeitig auf die beiden Zählrohre auftreffen, sofern sie sich in dem den beiden Strahlenkegeln gemeinsamen Volumen befinden. Die Zahl der mittels einer Koinzidenzschaltung registrierten Koinzidenzen ist dann proportional der Aktivität in dem Durchdringungsvolumen  $V_n$  der beiden ausgeblendeten Strahlenkegel (siehe Abbildung).



Bezeichnet man mit  $\varphi$  den Quotienten aus dem durch die Blendenöffnung festgelegten mittleren Raumwinkel durch den gesamten durchstrahlten Raumwinkel  $4\pi$ , ist ferner  $s$  die spezifische Aktivität im Volumen  $V_n$ , so beträgt die Zahl der Koinzidenzen in der Zeiteinheit

$$K_n = 2 \varphi^2 s V_n \quad (\text{Koinz./s}) \quad (1)$$

Es besteht nun allerdings die Möglichkeit, daß ein aus einem Zerfall innerhalb des Volumens  $V_{s1}$  des einen Strahlenkegels stammendes Gammaquant gleichzeitig mit einem Quant aus dem Volumen  $V_{s2}$  des anderen Strahlenkegels auf den Zählrohren eintrifft. Diese «Zufallskoinzidenzen» würden einen Zerfall im Volumen  $V_n$  vortäuschen und somit das Meßergebnis verfälschen. Setzen wir zur überschlagsmäßigen Berechnung die spezifische Aktivität im «schädlichen» Volumen  $V_s$  gleich der im «Nutzvolumen»  $V_n$ , also gleich  $s$  (homogene Verteilung) und außerdem  $V_{s1} = V_{s2} = V_s$ , setzen wir ferner den mittleren Raumwinkel für das Volumen  $V_s$  gleich dem für das Nutzvolumen  $V_n$ , so wird die Zahl der Zufallskoinzidenzen

$$K_z = 4 \varphi^2 s^2 V_s^2 t \quad (\text{Koinz./s}) \quad (2)$$

Das Verhältnis der Zufallskoinzidenzen zu den wahren Koinzidenzen beträgt also

$$\eta = \frac{K_z}{K_n} = \frac{4 \varphi^2 s^2 V_s^2 t}{2 \varphi^2 s V_n} = 2 \frac{V_s}{V_n} A_s t, \quad (3)$$

wenn man mit  $A_s$  die Aktivität im schädlichen Volumen  $V_s$  bezeichnet.

Da die Zahl der Zufallskoinzidenzen mit dem Quadrat der Aktivität, die der wahren Koinzidenzen (aus dem zu untersuchenden Volumen) jedoch linear mit der Aktivität ansteigen, sind einwandfreie Ergebnisse nur dann zu erzielen, wenn einerseits die Aktivität in der Umgebung des untersuchten Bereichs nicht zu groß wird und andererseits die Auflösungszeit  $t$  der Koinzidenzanordnung sehr klein gehalten wird.

Durch die neueste Entwicklung der Leuchtmassenzähler mit Photozelle mit ihrem außerordentlich guten Auflösungsvermögen und der gegenüber dem Zählrohr um ein Vielfaches besseren Intensitätsausbeute ist diese Methode auch für Untersuchungen am lebenden Objekt