

Abb. 2. Leukozytenkulturen *in vitro*.
 a Unbeeinflusste Auswanderung der Leukocyten. – b Chemotaktisch verstärkte Wanderung durch Harnextrakte
 (Vergleiche die Breite der Auswanderungszonen).

Zur weiteren Charakterisierung der wirksamen Stoffe wurde einerseits die Ultrafiltration und andererseits die Hitzewiderstandsfähigkeit derselben bestimmt. Bei Ultrafiltration nach BECHHOLD-KÖNIG bleiben die gesamten Wirkstoffe im Ultrafiltrerrückstand, während das Ultrafiltrat auch bei erheblichem Einengen negativ bleibt. Damit soll allerdings nicht gesagt sein, daß die Stoffe tatsächlich selber nicht ultrafiltrierbar sind, da sie nur an größeren Molekülen adsorbiert sein können. Die Thermostabilität des Präparates zu prüfen, war besonders deswegen interessant, um zu zeigen, daß sie nicht mit der gonadotropen Wirksamkeit derselben einhergeht. Die gonadotrope Wirksamkeit der Präparate wird nach dreißigminütigem Erhitzen auf 100°C zerstört. Die Prüfung derartiger erhitzter Präparate zeigt eine unveränderte Wirkung auf die Wanderungsgeschwindigkeit der Leukozyten.

Die besten positiven Resultate gaben regelmäßige Schwangerenarnextrakte, während Extrakt aus Männerharn, Harn klimakterischer Frauen und Harn nicht gravider Frauen in den gleichen Konzentrationen sowie auch Serum- und Hypophysenextrakte ein negatives Resultat zeigten. Die Harnpräparate, darunter auch die wirksamen, wurden nach dem gleichen Benzoesäureadsorptionsverfahren gewonnen. Alle Präparate wurden von BENZ in unserem chemischen Laboratorium hergestellt. Diese Befunde scheinen dafür zu sprechen, daß im Schwangerenarn besondere Stoffe vorhanden sind, möglicherweise in chemischer Hinsicht dem gonadotropen Hormon nahestehend, welche eine ziemlich spezifische Wirkung auf die Lokomotion der weißen Blutzellen besitzen. Es wird weiter zu prüfen sein, ob diese Stoffe auch bei den von ALLGÖWER¹ gemachten Beobachtungen, daß das γ -Globulin chemotaktische Wirkungen besitzt, eine Rolle spielen und ob sie für pathologische oder physiologische Verhältnisse eine analoge Rolle in Geweben spielen können.

R. MEIER und BERTHA SCHÄR

Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba-Aktiengesellschaft, Basel, den 26. Mai 1951.

¹ M. ALLGÖWER und H. SÜLLMANN, Exper. 6, H. 3, 107 (1950).

Summary

It could be demonstrated that extracts prepared from urine of pregnant women besides their gonadotropic activity contain also substances with an action on the migration of leucocytes *in vitro*. They have chemotactic effects and enhance the velocity of the migration of the leucocytes.

Production of Severe Anemia without Diabetes by Combined Action of Ascorbic Acid and Alloxan

Ascorbic acid, referred¹ to as having no preventive action on alloxan diabetes, would appear, according to LAZAROW², LEVEY and SUTER³, PATTERSON⁴, to act synergically with alloxan potentiating the effect of this substance. Moreover, according to PATTERSON, the oxidized form of ascorbic acid seems to possess a diabetogenic activity. My own experiments disagree completely with these findings. So far I have been unable⁵ to confirm the diabetogenic activity of dehydroascorbic acid, and had previously ascertained⁶ that simultaneous intravenous injections, in rabbits, of ascorbic acid in doses isomolar to alloxan, cause a severe and sometimes fatal intoxication. If the animal survives, a mild diabetes follows which disappears in a few days. If the doses of ascorbic acid are increased, death occurs almost immediately.

In the dog, however, larger doses of ascorbic acid prevent the alloxan diabetes⁷ but cause complex symptoms with severe anemia. 10% ascorbic acid (1.42 mM/kg) and 5% alloxan (75 mg/kg) were used: one half of the initial dose of ascorbic acid was injected intravenously and

¹ S. BANERJEE, Science 106, 128 (1947).

² A. LAZAROW, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 61, 441 (1946).

³ S. LEVEY and B. SUTER, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 63, 341 (1946).

⁴ J. W. PATTERSON, J. Biol. Chem. 183, 81 (1950).

⁵ D. MERLINI, Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 26, 1005 (1950).

⁶ D. MERLINI, Folia Endocrinologica 3, 669 (1950).

⁷ D. MERLINI, Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 26, 1248 (1950).

immediately after it alloxan was injected into another vein and both injections were completed at the same time. As soon as alloxan reaches the blood stream, severe toxic symptoms are observed: intense secretion from mouth, nose and eyes, urine and faeces elimination, the visible mucosa dark brown in colour, and an extensor hypertonia appears. The blood taken from a superficial vein is very dark and shows the absorption band of the methemoglobin in the red part of the spectrum with the centre at about 630 m μ .

If the animal remains alive, this syndrome gradually disappears and very slowly and with great difficulty the dog overcomes the crisis. On the following days, the diabetes does not develop; a severe anemia arises. The forementioned spectroscopic band is observed frequently in the urine as well as in the blood. The normal RBC count decreases in 7–8 days to 900,000/mm³; the anemia is hyperchromic in character (GV = 1.1) with high neutrophilic hyperleucocytosis (W.C. 50,000/mm³) with an appreciable left shift; remarkable anisocytosis, poikilocytosis with polychromasia, normoblasts, pronormoblasts are also observed. If the dog survives the anemia, recovery follows in about 20–30 days.

I succeeded next in proving that the anemic pattern can be produced in the dog not only by the intravenous route, but also, with some difference in the intensity of the reaction, by intraperitoneal or intramuscular injections of a mixture of the same substances. Later I obtained the same result, with slight difference in the severity of the intoxication, in the following animals: rabbit, guinea pig, rat, chicken, and pigeon.

Full details are published elsewhere¹. The pathogenesis of these phenomena will be reported later.

D. MERLINI

Institute for General Pathology, University of Pisa, January 10, 1951.

Zusammenfassung

Die gleichzeitige Injektion von Ascorbinsäure und Alloxan führt beim Hund nicht zu einem Diabetes, sondern bewirkt eine schwere Anämie, die mit einer Schädigung der Erythrozyten verbunden ist.

¹ D. MERLINI, Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1950 (in press); Atti Soc. Tosc. Scienze Nat. 1950.

d-Lysergsäure-diäthylamid (LSD 25) im Spinnentest¹

Nachdem die zentralnervöse Wirkung des LSD 25 aufgefunden war², machte ihre exakte Definition und Abgrenzung gegen die Wirkung anderer Substanzen (Mezkalin) Schwierigkeiten. Der Mensch zeigt im Versuch starke konstitutionelle und zeitliche Schwankungen, und die Untersuchungsmethoden an ihm teilen sich in subjektive (Erlebnisbericht), die stark vom Individuum abhängen, und objektive (Psychometrie bis Rorschachtest), die grobe und von dem Willen zur Mitarbeit der Versuchsperson abhängige Eingriffe in das Seelenleben darstellen. Niedere Tiere haben kein ausreichend differenziertes Zentralnervensystem. Der Spinnentest (PETERS und WITT) wird an einem zentralnervös hochorganisierten Tier mit geringer individueller Schwan-

kung ausgeführt; er benützt die starke spontane Triebhandlung des Netzbaues als empfindliches und quantitativ auswertbares Reagens auf Substanzbeeinflussung. Beim Vergleich der Reaktion des Menschen und des Spinnennetzes auf dieselbe Substanz tritt aber eine Verschiebung der Proportionen der Wirkung auf; Hauptwirkungen treten zurück und umgekehrt Nebenwirkungen in den Vordergrund des Bildes. Dies konnte für Pervitin und Strychnin¹ gezeigt werden. Daher können am Menschen ähnlich wirkende Substanzen, die aber einen verschiedenen Angriffspunkt haben, im Spinnentest Unterschiede zeigen. Die Tabelle vergleicht die Wirkung von LSD 25 und Mezkalin auf den Netzbau der Spinne *Zilla x-notata*, wofür insgesamt 194 Substanz- und Vergleichsnetze ausgemessen wurden. Über die Methodik siehe².

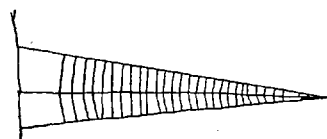


Abb. 1. 2 Sektoren aus dem unteren Teil des Netzes von *Zilla*.
Mittlere Schwankung der Klebfadenabstände: 0,60 mm.
Mittlere Schwankung der Winkelgröße: 2,04 Grad.



Abb. 2. 2 Sektoren aus dem Netz der gleichen Spinne am folgenden Tag, unter dem Einfluß von LSD 25 gebaut.
Mittlere Schwankung der Klebfadenabstände: 0,31 mm.
Mittlere Schwankung der Winkelgröße: 1,23 Grad.

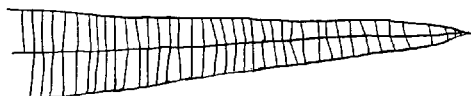


Abb. 3. 2 Sektoren aus dem unteren Teil des Netzes einer anderen Spinne.
Mittlere Schwankung der Klebfadenabstände: 0,59 mm.
Mittlere Schwankung der Winkelgröße: 1,74 Grad.

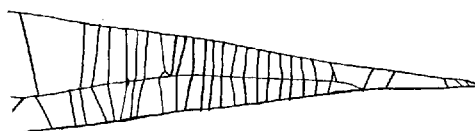


Abb. 4. 2 Sektoren aus dem Netz der gleichen Spinne wie Abb. 3 am folgenden Tag, unter dem Einfluß von Mezkalin gebaut.
Mittlere Schwankung der Klebfadenabstände: 1,59 mm.
Mittlere Schwankung der Winkelgröße: 2,72 Grad.

In Auswertung der Tabelle zeigt sich, daß das Dosisverhältnis LSD 25/Mezkalin [Tabelle (1)] bei Mensch und Spinne ähnlich ist; LSD 25 hat auch bei der Spinne die größere Wirkungsbreite [Tabelle (2)]. Niedere Dosen von LSD 25 zeigen einen relativ spezifischen Effekt, der dem des Mezkalin fast überall entgegengesetzt ist [Tabelle (3), (4), (6), (7), (8), (9)], wobei die vorwiegend sensorisch-zentrale Natur des Angriffspunktes von LSD 25 zum Beispiel im Klebfadenverlauf zum Ausdruck kommt [Tabelle (9)]. Die hier zum erstenmal am Spinnennetz beobachtete Zunahme der Winkelregelmäßigkeit bei

¹ Die Versuche wurden mit der freundlichen Unterstützung der Firma Sandoz AG. durchgeführt, die auch die Substanz zur Verfügung stellte.

² W. A. STOLL, Schweiz. Arch. Neurol. Psych. 60, 1 (1947).

¹ D. WOLFF und U. HEMPEL, Diss. (Tübingen 1950).

² H. PETERS, P. N. WITT und D. WOLFF, Z. vergl. Physiol. 32, 29 (1950).