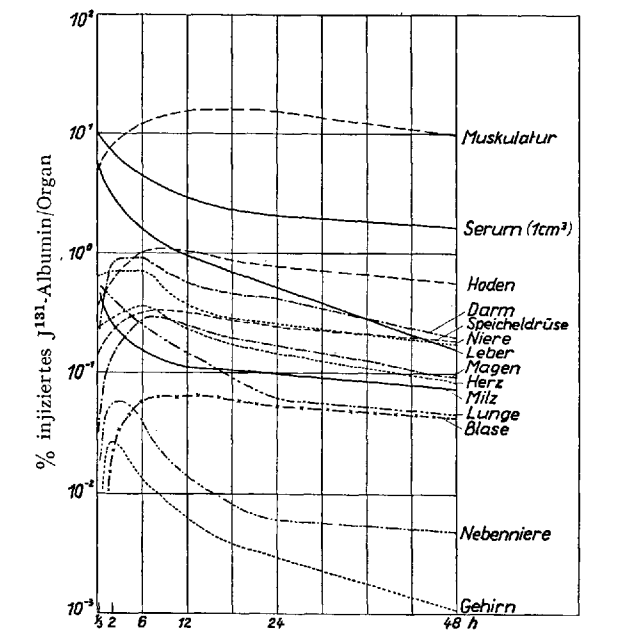


Lokale Kapillarpermeabilität und austauschbares Albumin in verschiedenen Organen der Ratte

In früheren Untersuchungen konnten wir zeigen, dass die einzelnen Plasmaeiweissfraktionen mit unterschiedlicher Geschwindigkeit sowohl aus dem Gefäßsystem austreten, als auch aus dem extravaskulären Gewebe wieder ins Blut einströmen¹, und dass die extravaskuläre Eiweissmenge beim Menschen² und Kaninchen³ einmal, bei der Ratte⁴ etwa dreimal so gross ist wie die im Blut zirkulierende Menge. Es wurde nun weiter geprüft, in welchen Organen und Geweben das Eiweiss in das extravaskuläre Gewebe übertritt, ob Unterschiede in der lokalen Kapillarpermeabilität bestehen, und wie gross die Menge an austauschbarem Eiweiss in den einzelnen Geweben ist.



J¹³¹-Albumingehalt der Organe (nach Abzug der Restblutaktivität) in Abhängigkeit von der Zeit

Homologes, J¹³¹-markiertes Serumalbumin wurde Ratten intravenös injiziert. Je 3 bzw. 4 Tiere wurden nach 20 min, 2, 6, 12, 24 bzw. 48 h getötet und die Organe *in situ* mit NaCl-Lösung durchspült. Je 1 g Organ (kleinere Organe nach Auffüllung des Gewichtes auf 1 g mit inaktiver Leber) wurde mit 2*n* NaOH bis zur Verflüssigung gekocht, neutralisiert, in Stahlschälchen getrocknet und die Radioaktivität mit dem Glockenzählrohr gemessen. Die Selbstabsorption der Gewebe sowie der Restblutgehalt der Organe, der in anderen Versuchen bestimmt worden war⁵, wurden berücksichtigt.

Albumin dringt in Leber, Milz und Lunge am schnellsten in das extravaskuläre Gewebe ein: Das Aktivitätsmaximum ist bereits 20 min *post injectionem* erreicht

(Abbildung). Nieren, Nebennieren, Darm und Gehirn haben die Höchstwerte nach 2 h, Herzmuskel, Magen und Speicheldrüse nach 6 h. Am langsamsten tritt das Albumin in Muskulatur, Hoden, Blase und schliesslich im Fettgewebe in das extravaskuläre Gewebe über.

Nach Einstellung des Verteilungsgleichgewichtes laufen die Kurven der Organaktivitäten der Serumaktivitätskurve parallel. Lediglich in der Leber fällt das J¹³¹-Albumin schneller ab als im Serum: es ist anzunehmen, dass dieser steilere Abfall auf die fortschreitende Verminderung der spezifischen Aktivität des Leber-J¹³¹-Albumins durch neugebildetes, inaktives Albumin zurückzuführen ist.

Durch Extrapolation des einfach exponentiell verlaufenden Kurvenabschnittes auf die Ordinate kann nach folgendem Ansatz der Gehalt der einzelnen Organe an austauschbarem Albumin (Alb_x) ermittelt werden:

Alb_x = (A_x / A₂) · Alb_s ,

wobei A_x die Aktivität des betreffenden Organs bei t = 0, A₂ die Aktivität des Serums (nach Extrapolation) bei t = 0 und Alb_s die Serumkonzentration des (inaktiven) Albumins bedeuten.

Leber, Magen-Darmtrakt und Hoden enthalten viel austauschbares Albumin, das Gehirn relativ und – nach der Nebenniere – auch absolut am wenigsten (Tabelle). Am gesamten extravaskulären Verteilungsvolumen, das in diesen Versuchen das 2,8fache des Plasmavolumens betrug, hat die Muskulatur einen wesentlichen Anteil.

Gehalt der einzelnen Organe an austauschbarem Albumin (Gesamt-muskulatur = 50% K.G., Gesamtfettgewebe = 10% K.G.)

	mg Albumin je Gesamt- organ	mg Albumin je g Organ
Blutserum	464,0	45,0
Leber	28,2	4,0
Magen		4,2
Dünndarm	21,0	1,5
Dickdarm		1,2
Hoden	17,5	4,4
Niere	6,5	4,9
Herz	4,2	4,9
Milz	2,3	2,1
Lunge	1,4	1,25
Gehirn	0,16	0,05
Nebenniere	0,12	1,9
Muskulatur	(415,0)	3,7
Fettgewebe	(40,5)	1,8

Die gleichen Organe, in denen nach unseren Ergebnissen Albumin verhältnismässig schnell aus dem Gefäßsystem austritt, geben auch viel Lymphe ab⁶. Die Menge an austauschbarem Albumin ist in einigen Organen dem von anderen Autoren⁷ gefundenen «Reserve-eiweiss» proportional. Die Beziehungen dieser Befunde

¹ K. OEFF, Klin. Wschr. 32, 747 (1954).

² K. OEFF und P. KÖRTGE, Klin. Wschr. 34, 75 (1956).

³ K. OEFF, Z. exper. Med. 123, 434 (1954).

⁴ K. OEFF, Z. exper. Med. 123, 309 (1954).

⁵ K. OEFF und A. KÖNIG, Arch. exper. Path. Pharmacol. 226, 98 (1955).

⁶ J. L. BOLLMAN, J. C. CAIN und J. H. GRINDLAY, J. Lab. clin. Med. 33, 1349 (1948). – M. FÖLDI, I. RUSZNYAK und G. SZABO, Acta med. Hungar. 4, 355 (1953).

⁷ S. C. MADDEN und G. H. WHIPPLE, Physiol. Rev. 20, 194 (1940).

zueinander werden ausführlich an anderer Stelle diskutiert⁸.
K. OEFF und A. KÖNIG

Medizinische Klinik der Freien Universität Berlin,
den 22. Dezember 1955.

Summary

It was shown that the various organs and tissues differ from each other: (1) in the local capillary permeability for homologous I¹³¹-labeled serum albumin, and (2) in their contents of exchangeable albumin.

⁸ K. OEFF und A. KÖNIG, Z. exper. Med. (im Druck).

Tuberculostatic Activity of Some 4-Arylthiosemicarbazides and 4-Arylthiosemicarbazones

The discovery of tuberculostatic activity of thiosemicarbazones¹ suggested the desirability of investigating other closely related compounds in the hope that some pattern of structure-activity relationship might be found which would lead to compounds of the same or greater activity, but of a lower toxicity. After *p*-Acetamidobenzaldehyde thiosemicarbazone (Conteben) has been introduced as clinically effective tuberculostatic agent, some closely related thiosemicarbazones were made and tested (*inter alia*²). Among them, highest tuberculostatic activity was found to reside in a series of *p*-substituted benzaldehyde derivatives³ and this was confirmed also in our case. In light of these facts it

was decided to prepare the related 4-Arylthiosemicarbazides and 4-Arylthiosemicarbazones and investigate their activity.

4-Arylthiosemicarbazides were synthesized by action of 50% aqueous hydrazine hydrate on an alcoholic solution of the corresponding isothiocyanates. 4-Arylthiosemicarbazones were synthesized by boiling the equimolar amounts of the aldehyde or ketone and the corresponding 4-Arylthiosemicarbazide in 96% ethanol for 5–10 min. For purification, the obtained derivatives were recrystallized from ethanol. Among many of these substances, that with the most pronounced tuberculostatic activity are listed in the Table.

The tuberculostatic activity was measured *in vitro* on the liquid culture medium Sula with the strain of *Mycobacterium tuberculosis* H 37Rv. As reference substance Solvoteben (diethylammonium salt of the thiosemicarbazone of Benzaldehyde-4-carboxylic acid) was used. The incubation temperature was 37°C and the incubation time was 14 days. The corresponding substances were dissolved in acetone to get the appropriate concentrations and added in the desired amounts to 5 ml of the culture medium.

It has been stated that thiosemicarbazones exert their antimicrobial action by forming copper chelates⁴ and this has been observed also with all above stated compounds which gave precipitates with a variety of metal ions.

It is interesting to find among these substances that some exhibit at least as great tuberculostatic activity as Conteben or Solvoteben and 4-Phenylthiosemicarbazide proved to be particularly effective *in vitro*.

Tests with other related compounds of this series are in progress.

Acknowledgement. The author is very much indebted to Dr. S. BANIČ of the Microbiological Institute of the Faculty of Medicine in Ljubljana for testing the compounds.

M. TIŠLER

Institut für Organische Chemie, University Ljubljana,
March 9, 1956.

⁴ E. CARL and P. MARQUARDT, Z. Naturforsch. 4B, 280 (1949). – H. W. GAUSMAN, C. L. RHYKERD, H. R. HINDERLITER, E. S. SCOTT, and L. F. AUDRIETH, Bot. Gaz. 114, 292 (1953). – K. LIEBERMEISTER, Z. Naturforsch. 5B, 79 (1950).

Substance	Melting point (°C)	Formula	Analysis, % S		Minimum conc. for complete inhib. (γ/ml)
			found	calculated	
4-Phenylthiosemicarbazide	140	C ₇ H ₉ N ₃ S	19.25	19.17	0.1
4- <i>o</i> -Tolylthiosemicarbazide	147	C ₈ H ₁₁ N ₃ S	17.80	17.69	<5
4- <i>m</i> -Tolylthiosemicarbazide	110	C ₈ H ₁₁ N ₃ S	17.60	17.69	3
4- <i>p</i> -Tolylthiosemicarbazide	138	C ₈ H ₁₁ N ₃ S	17.72	17.69	5
Anisaldehyde-4-phenylthiosemicarbazone	179	C ₁₅ H ₁₅ ON ₃ S	11.27	11.23	5
Vanillin-4-Phenylthiosemicarbazone	179–80	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	10.68	10.64	10
Cycloheptanone-4-Phenylthiosemicarbazone	96	C ₁₄ H ₁₆ N ₃ S	12.26	12.27	10
<i>p</i> -Aminobenzaldehyde-4-Phenylthiosemicarbazone	188–9	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ S	11.66	11.86	5
<i>p</i> -Chloroacetophenone-4-Phenylthiosemicarbazone	180	C ₁₅ H ₁₄ N ₃ SCl	10.72	10.55	5
Piperonal-4-Phenylthiosemicarbazone	198	C ₁₅ H ₁₃ O ₂ N ₃ S	10.67	10.71	<10
Benzaldehyde-4-Phenylthiosemicarbazone	189	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ S	12.48	12.56	5
Furfuraldehyde-4-Phenylthiosemicarbazone	186–7	C ₁₂ H ₁₁ ON ₃ S	13.19	13.07	5
Cyclopentanone-4-Phenylthiosemicarbazone	152	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ S	13.60	13.74	<10
Cyclohexanone-4-Phenylthiosemicarbazone	111	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ S	12.78	12.96	10
Anisaldehyde-4- <i>p</i> -Tolylthiosemicarbazone	189–90	C ₁₆ H ₁₇ ON ₃ S	10.82	10.71	< 5
<i>p</i> -Aminobenzaldehyde-4- <i>p</i> -Tolylthiosemicarbazone	173	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ S	11.42	11.27	< 5
<i>p</i> -Chloroacetophenone-4- <i>p</i> -Tolylthiosemicarbazone	164–5	C ₁₆ H ₁₆ N ₃ SCl	10.17	10.09	3
Furfuraldehyde-4- <i>p</i> -Tolylthiosemicarbazone	162	C ₁₃ H ₁₃ ON ₃ S	12.50	12.36	< 1