

3. Die aus D,L-Alanin entstandene Harnstoffmenge war in beiden Gruppen gleich. Intermediär kam es bei urämischen Ratten zu einer signifikanten Steigerung der Ammoniakbildung durch Leberschnitte im Vergleich zu Kontrollen (Tab. II).

Diskussion

1. Bei nephrektomierten, urämischen Ratten wurden zwei wesentliche Befunde erhoben: a) signifikante Erhöhung des Quotienten Harnstoff-N:Rest-N, b) signifikante Steigerung der intermediären Ammoniakbildung (Harnstoffsynthese aus D,L-Alanin). Diese Befunde sprechen für gesteigerte Desaminierungs- und Transaminierungsvorgänge in der Leber von Ratten mit Stickstoff-Retention.

2. Die Harnstoffbildung aus Ammoniak und Kohlensäure und aus D,L-Alanin ergab keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Dies kann folgendermassen erklärt werden: Das citrullinbildende Fermentsystem (1. Stufe der Harnstoffbildung) in den Mitochondrien der Leberzellen ist unter anderem abhängig von der Adenosintriphosphorsäure. Da diese Phosphorverbindung sehr labil ist, muss sie ständig resynthetisiert werden. Die Resynthese der Adenosintriphosphorsäure ist an das Vorhandensein von Glutaminsäure gekoppelt⁶. Glutaminsäure entsteht in Leberschnitten bei Gegenwart von Ammoniumsalzen⁷. Möglicherweise war die Menge der *in situ* gebildeten Glutaminsäure zu gering, um die Adenosintriphosphorsäurebildung zu gewährleisten. Zusatz von Glutaminsäure zur Inkubationsflüssigkeit hätte die Adenosintriphosphorsäuresynthese nicht beschleunigt, da die Glutaminsäure sehr langsam in intakte Gewebszellen diffundiert⁷.

3. Die gesteigerten Desaminierungs- und Transaminierungsvorgänge bei urämischen Ratten führen zu vermehrter Harnstoffbildung. Die Ursache der gesteigerten Harnstoffsynthese ist wahrscheinlich in der Entgiftung toxischer Amine zu suchen. Verminderte Desaminierung und Transaminierung bedingen Residual-N-Erhöhung. Untersuchungen urämischer Patienten weisen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Residual-N-Erhöhung und Auftreten von Bewusstseinsstörungen hin⁸. In solchen Fällen werden wahrscheinlich die betreffenden Fermentsysteme in der Leber durch Störungen im Säuren-Basengleichgewicht, im Elektrolytstoffwechsel und in der Sauerstoffversorgung der Leber (Anämie) gehemmt.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds für die Unterstützung der Arbeit.

R. BOSSHARDT, H. THÖLEN und
F. ENDERLIN

Medizinische Universitätsklinik, Basel, 1. Oktober 1957.

Summary

(1) The quotient urea nitrogen:non-protein nitrogen was determined in nephrectomized uremic rats and compared with the quotient in control animals. The quotient in nephrectomized uremic animals was 0.74,

⁵ Z. STARY in *Physiologische Chemie* von B. FLASCHENTRÄGER und E. LEHNARTZ, II/2/a (Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956).

⁶ H. FAHLÄNDER, P. FAVARGER und F. LEUTHARDT, *Helv. chim. Acta* 31, 942 (1948).

⁷ F. LEUTHARDT, H. FAHLÄNDER und H. NIELSEN, *Helv. phys. Acta* 5, 282 (1947).

⁸ H. CHABANIER und A. DE CASTRO GALHARDO, *C. R. Soc. Biol.* 83, 723 (1920). – W. FREY, *Hdb. inn. Med.* VIII (Springer-Verlag, Berlin 1951). – H. THÖLEN und R. BOSSHARDT (im Druck).

in control animals 0.35. The elevation of the quotient is of hepatic origin.

(2) The desamination was increased in the liver of nephrectomized uremic animals in comparison to controls; the urea production was unchanged.

Influence of *in vitro* Added Thyroxin upon the Glucose Uptake of the Rat Diaphragm

The influence of thyroxin (added to the medium) upon isolated organs has been investigated by a great number of authors¹.

The conclusions are entirely controversial; positive and negative results have been reported to about the same extent. The experiment which is principally used, of the influence of added thyroxin upon the oxygen consumption of liver slices gave almost negative results. But, this might be due to the destruction of the thyroxin in the liver which is notoriously very active. Thus we preferred to use muscle tissue in our experiments.

Method.—The diaphragm was taken under deep chloroform anaesthesia from female rats of 150 to 200 g. It was placed into ice-cooled KREBS-HENSELEIT saline added with 1.5% of glucose. The muscle was dissected free from the tendinous center and divided into 7 parts of about 30 mg.

The apparatus of KREBS and HENSELEIT² was used for incubation. The 8 flasks of the apparatus were provided with 0.5 ml of the glucosed saline mentioned above. They were stoppered and weighed. Flask No. 1 was kept for control; the diaphragm fragments were blotted, placed into flasks No. 2–8, stoppered and weighed again.

The flasks were mounted upon the apparatus; the whole was filled with a mixture of 95% O₂ and 5% CO₂ and incubated for 1 h in a stirred water bath at 39°C. The remaining glucose was determined with the method of HAGEDORN and JENSEN. Results were recalculated for 1 g of tissue.

Thyroxin was dissolved in 0.01 NaOH at 2 mg/ml. The further dilutions were carried out with glucosed saline. For the determinations of the influence upon the glucose uptake, it was added to flasks No. 3–8 at concentrations from 10⁻¹⁰ to 10⁻⁵.

Flask No. 2 was kept without thyroxin for control.

Results.—The method was used prior to us by many authors for different experimental purposes. It is generally admitted that there are large differences of the glucose uptake from one animal to another, but that several determinations upon different fragments of the same diaphragm give valid average values. To this we agree; our preliminary determinations gave the following results (see Table I).

For the influence of the thyroxin see Table II.

It can be seen that the glucose uptake rate is increased under the influence of thyroxin. This was observed constantly if thyroxin was added at the concentration of 10⁻⁷ or 10⁻⁶. The inconstancy of the results obtained with a concentration of 10⁻⁵ may be understood, since this concentration is very near to the saturation limit of thyroxin in KREBS-HENSELEIT's saline.

¹ For references see J. COMSA, *Les antithyroïdiens biologiques* (Doin édit., Paris 1953).

² H. A. KREBS and D. HENSELEIT, *K. Schr. physiol. Chem.* 212, 33 (1932).

Table I

Diaphragm No.	Glucose uptake (mg per g/h)
1	5.15 ± 0.32 (standard deviation)
2	
3	
4	
5	
	4.30 ± 0.34
	3.85 ± 0.15
	3.75 ± 0.28
	1.63 ± 0.05

For a different experimental purpose, 30 similar determinations were performed with the single thyroxin concentration of 10^{-7} . Without exception, the increase of the glucose uptake was observed in all cases.

The uptake rate of the thyroxin-treated preparations was of 179% to 310% of the uptake rate of the control preparations.

Table II

Glucose uptake rate of the rat diaphragm in KREBS-HENSELEIT saline glucosed at 1.5% and added with thyroxin

Thyroxin concentration	Glucose uptake (mg/g/h)			
	Diaphragm No.			
	1	2	3	4
0	2.85	2.28	2.43	3.55
10^{-5}	5.56	7.00	3.02	6.15
10^{-6}	6.06	5.00	5.00	8.15
10^{-7}	5.44	4.20	4.70	7.83
10^{-8}	3.33	2.50	4.50	4.40
10^{-9}	2.91	2.30	3.00	3.70
10^{-10}	2.85	2.25	2.54	3.40

Thus, it could be concluded that thyroxin constantly increased the glucose uptake rate of the rat diaphragm, when added to the medium at an adequate concentration.

J. COMSA

Medical School of the Saarland University, Department of Experimental Medicine and Surgery, Homburg, June 4, 1957.

Résumé

- 1° La consommation de glucose du diaphragme isolé de rat incubé dans la solution de KREBS-HENSELEIT glucosée est constamment accrue par la thyroxine ajoutée au milieu.
- 2° La concentration optima pour ces déterminations était de 10^{-7} à 10^{-8} de thyroxine.

Thrombozytose und Eosinophilie bei
adrenalektomierten Ratten nach einmaliger
5-Hydroxytryptamininjektion

In früheren Versuchen wurde festgestellt, dass eine einmalige hohe Dosis von 5-Hydroxytryptamin bei Ratten eine Thrombozytose und gleichzeitig eine Eosinopenie hervorruft (STEINER und HEDINGER)¹. Dabei

war aber die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass die gefundenen Zellverschiebungen ganz oder teilweise auf einer unspezifischen Serotoninwirkung im Sinne einer Alarmreaktion beruhen könnten. Wir haben deshalb in den vorliegenden Untersuchungen das Verhalten der Thrombozyten und Eosinophilen im peripheren Blut nach einer einmaligen Dosis von Hydroxytryptamin auch bei nebennierenlosen Ratten geprüft.

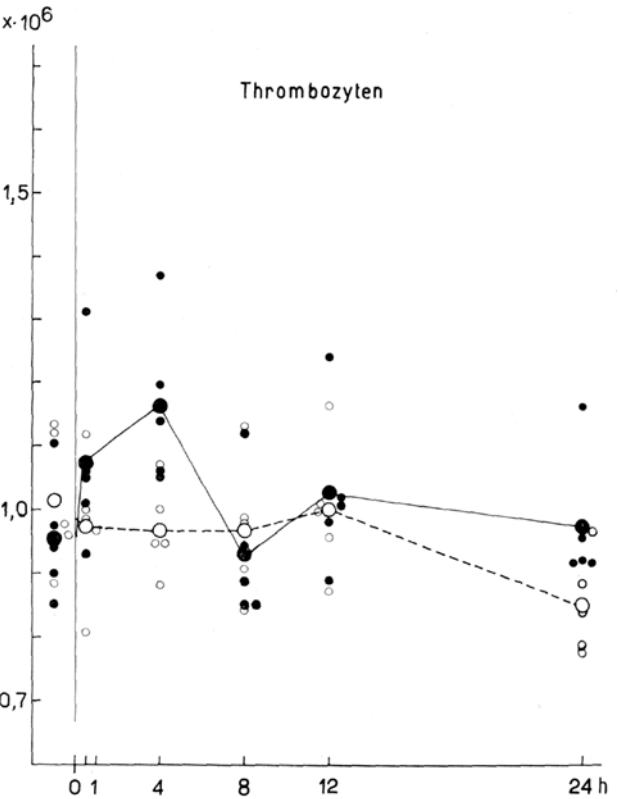


Abb. 1. Thrombozytose im peripheren Blut von Ratten mit intakten Nebennieren nach einmaliger Injektion von 5-Hydroxytryptamin (80 µMol/kg Körpergewicht).

Abzisse: Bestimmungszeiten unmittelbar vor und nach der Injektion
Ordinate: Thrombozyten pro mm³ Blut in Millionen.

- Mittelwerte nach 5-Hydroxytryptamininjektion.
- Mittelwerte nach Injektion von 0,9% NaCl-Lösung.
- Einzelwerte ○ Einzelwerte

Versuchsanordnung. Fünfzehn 95–210 g schwere männliche und weibliche Albinoratten aus der lang-jährigen Inzucht des Pathologischen Institutes Zürich wurden einzzeitig in Pentothal-Äther-Narkose auf lumbalem Wege transperitoneal beidseitig adrenaletomiert. Die Nebennieren wurden dabei samt der Kapsel mit dem Thermokauter abgetragen. Die Tiere erholten sich auch ohne Hormonbehandlung, aber mit 1prozentiger NaCl-Lösung als Trinkwasser, innerhalb der folgenden 2–3 Tage gut. Als Kontrolltiere dienten fünf gleichartige intakte Ratten, die unter den gleichen Bedingungen gehalten wurden, jedoch gewöhnliches Brunnenwasser als Trinkwasser erhielten. Als Nahrung wurden beiden Gruppen Mischkörner-Biskuits verabreicht.

Vorversuche ergaben, dass nebennierenlose Ratten die früher verwendeten hohen Dosen von 250 µMol/kg Körpergewicht nicht länger als 6–8 Stunden überleben. In den folgenden Versuchen wurde deshalb die Dosis der einmaligen subkutanen 5-Hydroxytryptamininjektion

¹ F. A. STEINER und CHR. HEDINGER, Exper. 12, 109 (1956).